

12

3/19/1

012688152 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1999-494261/199941

XRAM Acc No: C00-161957

New sulfonamide derivatives are activated blood coagulation  
factor X inhibitors useful as anticoagulants

Patent Assignee: TAKEDA CHEM IND LTD (TAKE )

Inventor: BANNO H; ITOH F; TAWADA H; TERASHITA Z

Number of Countries: 083 Number of Patents: 003

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
WO 9940075	A1	19990812	WO 99JP470	A	19990204	199941 B
AU 9922988	A	19990823	AU 9922988	A	19990204	200005
JP 2000204081	A	20000725	JP 9927053	A	19990204	200040

Priority Applications (No Type Date): JP 98317205 A 19981109; JP 9824833 A 19980205

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	-----	----	----------	--------------

WO 9940075	A1	J	187	C07D-241/08	
------------	----	---	-----	-------------	--

Designated States (National): AL AM AU AZ BA BB BG BR BY CA CN CU CZ EE  
GD GE HR HU ID IL IN IS JP KE KG KR KZ LC LK LR LT LV MD MG MK MN MX NO  
NZ PL RO RU SG SI SK SL TJ TM TR TT UA US UZ VN YU

Designated States (Regional): AT BE CH CY DE DK EA ES FI FR GB GH GM GR  
IE IT KE LS LU MC MW NL OA PT SD SE SZ UG ZW

AU 9922988 A C07D-241/08 Based on patent WO 9940075

JP 2000204081 A 76 C07D-241/18

Abstract (Basic): WO 9940075 A1

NOVELTY - Heterocyclic sulfonamide derivatives (I) are new.

DETAILED DESCRIPTION - Heterocyclic sulfonamide derivatives of  
formula (I) and their salts and prodrugs are new.

R1=optionally substituted hydrocarbyl or heterocyclyl;

A=a divalent heterocyclyl bonded to R1SO2 via a ring N and to X1  
via a ring N, substituted by oxo and optionally further substituted;

X1=optionally substituted alkylene;

Y=divalent optionally substituted cyclic group;

X=a bond or optionally substituted alkylene; and

Z'=optionally substituted amino, imidoyl or nitrogenous  
heterocyclyl.

ACTIVITY - Antiaggregant; thrombolytic.

1-(4-Amidinobenzyl)-4-(6-chloronaphthalene-2-sulfonyl)-2-piperazinone  
(Ia) hydrochloride had an IC50 of 0.050 microM for factor Xa.

MECHANISM OF ACTION - Factor X inhibitor.

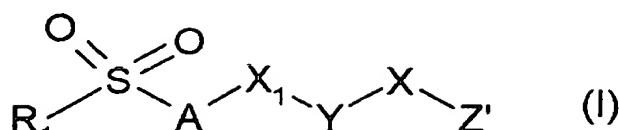
USE - (I) are activated blood coagulation factor X inhibitors  
useful as anticoagulants for treating e.g. thrombosis or diseases in  
which coagulation is a factor such as chronic cerebral ischemia due to  
e.g. cerebral apoplexy, cerebral infarction or subarachnoid hemorrhage,  
Alzheimer's disease, transient ischemic attack, multiple infarction  
disorders, unstable angina, chronic vascular infarction, re-occlusion  
after percutaneous transluminal angioplasty or stent removal,  
peripheral vascular diseases, chronic kidney disease (such as diabetic  
nephropathy), arteriosclerosis, pancreatitis, cancer, disseminated  
intravascular coagulation, shock or inflammatory conditions due to a  
soluble immune response suppressor.

pp; 187 DwgNo 0/0

Technology Focus:

TECHNOLOGY FOCUS - ORGANIC CHEMISTRY - Preparation: (I) are  
prepared e.g. by reacting a compound of formula HA-X1-Y-X-Z' (II) with  
a compound of formula R1SO2Q (III).

Q=halogen.



Title Terms: NEW; DERIVATIVE; ACTIVATE; BLOOD; COAGULATE; FACTOR; INHIBIT; USEFUL; ANTICOAGULANT

Derwent Class: B03

International Patent Class (Main): C07D-241/08; C07D-241/18

International Patent Class (Additional): A61K-031/495; A61K-031/4965;

A61K-031/497; A61K-031/506; A61P-007/02; A61P-009/10; A61P-043/00;

C07D-401/06; C07D-401/10; C07D-401/12; C07D-401/14; C07D-403/10;

C07D-403/12; C07D-405/12; C07D-405/14; C07D-409/06; C07D-409/10;

C07D-409/12; C07D-409/14

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B07-H; B14-C03; B14-F04; B14-F06; B14-F07; B14-F08;

B14-F09; B14-H01; B14-J01A3; B14-J01B3; B14-J06; B14-N10; B14-N13;

B14-S05

Chemical Fragment Codes (M2):

- \*01\* C017 C100 C316 C800 C801 C803 C804 C805 C806 C807 F011 F012 F014  
F015 F019 F211 F431 F433 F553 H1 H121 H2 H201 H212 H7 H715 H721 J5  
J521 K0 K3 K353 L9 L941 M210 M212 M240 M281 M311 M321 M342 M373 M391  
M411 M510 M523 M530 M540 M640 M710 M904 M905 P420 P446 P453 P520  
P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816 RAOJX2-T RAOJX2-N
- \*02\* C316 F011 F012 F014 F017 F019 F431 F433 F553 G013 G100 H1 H121 H2  
H201 H212 H4 H401 H421 H7 H715 H721 H8 J5 J521 K0 K3 K353 L9 L941  
M210 M212 M240 M281 M311 M321 M342 M373 M391 M413 M510 M523 M531  
M540 M710 M904 M905 P420 P446 P453 P520 P633 P721 P723 P813 P814  
P815 P816 RAOJWV-T RAOJWV-N
- \*03\* C017 C100 C316 C800 C801 C803 C804 C805 C806 C807 F011 F012 F014  
F553 G012 G021 G029 G111 G221 H2 H212 H6 H602 H641 J5 J521 K0 K3  
K353 L3 L340 L9 L941 M280 M311 M321 M342 M373 M391 M411 M510 M521  
M532 M540 M640 M710 M904 M905 P420 P446 P453 P520 P633 P721 P723  
P813 P814 P815 P816 RAOJWP-T RAOJWP-N
- \*04\* C316 F011 F012 F014 F019 F431 F433 F553 G021 G023 G221 H1 H121 H2  
H201 H212 H4 H402 H442 H6 H602 H641 H8 J5 J521 K0 K3 K353 L9 L941  
M280 M311 M321 M342 M373 M391 M413 M510 M523 M531 M540 M710 M904  
M905 P420 P446 P453 P520 P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816 RAOJX3-T  
RAOJX3-N
- \*05\* C316 F011 F012 F014 F019 F553 F570 G013 G021 G029 G111 G221 H2 H213  
H6 H602 H641 J5 J521 K0 K3 K353 L9 L941 M280 M311 M321 M342 M373  
M391 M413 M510 M522 M532 M540 M710 M904 M905 P420 P446 P453 P520  
P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816 RAOJWZ-T RAOJWZ-N 00096
- \*06\* C316 F011 F012 F014 F019 F521 F553 G013 G021 G029 G111 G221 H1 H141  
H2 H201 H212 H6 H602 H641 J5 J521 K0 K3 K353 L9 L941 M280 M311 M321  
M342 M373 M391 M413 M510 M522 M532 M540 M710 M904 M905 P420 P446  
P453 P520 P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816 RAOJWU-T RAOJWU-N 00096
- \*07\* C017 C100 C316 C800 C801 C803 C804 C805 C806 C807 F011 F012 F014  
F019 F553 F653 G013 G021 G029 G111 G221 H1 H181 H2 H201 H212 H6 H602  
H641 J5 J521 K0 K3 K353 L9 L941 M280 M311 M322 M342 M373 M392 M411  
M510 M522 M532 M540 M640 M710 M904 M905 P420 P446 P453 P520 P633  
P721 P723 P813 P814 P815 P816 RAOJXD-T RAOJXD-N 00096
- \*08\* C316 F011 F012 F014 F019 F521 F553 G013 G021 G029 G111 G221 H1 H141  
H2 H201 H212 H6 H602 H641 J5 J521 K0 K3 K353 L9 L941 M280 M312 M321  
M331 M340 M342 M373 M391 M413 M510 M522 M532 M540 M710 M904 M905  
P420 P446 P453 P520 P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816 RAOJWY-T  
RAOJWY-N 00096
- \*09\* C316 F011 F012 F014 F019 F521 F553 G013 G021 G029 G111 G221 H1 H102  
H121 H2 H212 H6 H602 H641 J5 J521 K0 K3 K353 L9 L922 L941 M1 M123  
M143 M280 M311 M321 M342 M373 M391 M413 M510 M522 M532 M540 M710  
M904 M905 P420 P446 P453 P520 P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816  
RAOJX0-T RAOJX0-N 00096
- \*10\* C316 F011 F012 F014 F019 F521 F553 G013 G021 G029 G111 G221 H1 H141  
H2 H201 H212 H6 H602 H641 J5 J521 K0 K3 K353 L9 L941 M210 M211 M240

M281 M311 M321 M342 M373 M391 M413 M510 M522 M532 M540 M710 M904  
M905 P420 P446 P453 P520 P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816 RAOJWW-T  
RAOJWW-N 00096

\*11\* C017 C100 C316 C800 C801 C803 C804 C805 C806 C807 F011 F012 F014  
F019 F431 F433 F553 G021 G029 G221 H1 H121 H2 H201 H212 H6 H601 H641  
J5 J521 K0 K3 K353 L9 L941 M280 M311 M321 M342 M373 M391 M411 M510  
M523 M531 M540 M640 M710 M904 M905 P420 P446 P453 P520 P633 P721  
P723 P813 P814 P815 P816 RAOJX4-T RAOJX4-N 00096

\*12\* C017 C100 C316 C800 C801 C803 C804 C805 C806 C807 F011 F012 F014  
F019 F431 F433 F553 G021 G029 G221 H1 H121 H2 H201 H212 J5 J521 K0  
K3 K353 L9 L941 M210 M211 M240 M281 M311 M321 M342 M373 M391 M411  
M510 M523 M531 M540 M640 M710 M904 M905 P420 P446 P453 P520 P633  
P721 P723 P813 P814 P815 P816 RAOJX5-T RAOJX5-N 00096

\*13\* C017 C100 C316 C800 C801 C803 C804 C805 C806 C807 D012 D022 D120  
F011 F012 F014 F019 F431 F433 F553 H1 H121 H2 H201 H212 H6 H602 H641  
J5 J521 K0 K3 K353 L9 L941 M280 M311 M321 M342 M373 M391 M411 M511  
M523 M530 M540 M640 M710 M904 M905 P420 P446 P453 P520 P633 P721  
P723 P813 P814 P815 P816 RAOJX1-T RAOJX1-N 00096

\*14\* C017 C100 C316 C800 C801 C803 C804 C805 C806 C807 D012 D023 D120  
F011 F012 F014 F017 F019 F431 F433 F553 H1 H121 H2 H201 H212 H4 H401  
H421 H6 H601 H602 H642 H8 J5 J521 K0 K3 K353 L9 L941 M280 M311 M321  
M342 M373 M391 M411 M511 M523 M530 M540 M640 M710 M904 M905 P420  
P446 P453 P520 P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816 RAOJX6-T RAOJX6-N  
00096

\*15\* C017 C100 C316 C800 C801 C803 C804 C805 C806 C807 F011 F012 F014  
F553 G013 G021 G029 G111 G221 H2 H212 H6 H602 H641 J5 J521 K0 K3  
K353 L3 L340 L9 L941 M280 M311 M321 M342 M373 M391 M411 M510 M521  
M532 M540 M710 M904 M905 P420 P446 P453 P520 P633 P721 P723 P813  
P814 P815 P816 RAOJWN-T RAOJWN-N 00096

\*16\* C316 F011 F012 F014 F553 G013 G021 G029 G111 G221 H2 H212 H6 H602  
H641 J5 J521 K0 K3 K353 K8 K830 L3 L320 L9 L941 M280 M311 M321 M342  
M373 M391 M413 M510 M521 M532 M540 M710 M904 M905 P420 P446 P453  
P520 P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816 RAOJWT-T RAOJWT-N 00096

\*17\* C017 C100 C316 C800 C801 C803 C804 C805 C806 C807 F011 F012 F014  
F553 G013 G021 G029 G111 G221 H2 H212 H6 H602 H641 J5 J521 K0 K3  
K353 L3 L340 L9 L941 M210 M211 M273 M281 M311 M321 M342 M373 M391  
M411 M510 M521 M532 M540 M640 M710 M904 M905 P420 P446 P453 P520  
P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816 RAOJWQ-T RAOJWQ-N 00096

\*18\* C017 C100 C316 C800 C801 C803 C804 C805 C806 C807 F011 F012 F014  
F553 G013 G021 G111 G221 H2 H212 J5 J521 K0 K3 K353 L3 L340 L9 L941  
M280 M311 M321 M342 M373 M391 M411 M510 M521 M532 M540 M640 M710  
M904 M905 P420 P446 P453 P520 P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816  
RAOJWL-T RAOJWL-N 00096

\*19\* C017 C100 C316 C800 C801 C803 C804 C805 C806 C807 F011 F012 F014  
F015 F019 F211 F553 G021 G029 G221 H2 H212 H6 H602 H641 J5 J521 K0  
K3 K353 L3 L340 L9 L941 M280 M311 M321 M342 M373 M391 M411 M510 M522  
M531 M540 M710 M904 M905 P420 P446 P453 P520 P633 P721 P723 P813  
P814 P815 P816 RAOJWO-T RAOJWO-N 00096

\*20\* C316 F011 F012 F014 F019 F431 F433 F553 G021 G029 G221 H1 H121 H2  
H201 H212 H6 H602 H641 J5 J521 K0 K3 K353 L1 L145 L9 L941 M280 M311  
M321 M343 M349 M371 M391 M413 M510 M523 M531 M540 M710 M904 M905  
P420 P446 P453 P520 P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816 RAOJWX-T  
RAOJWX-N 00096

\*21\* C316 F010 F011 F013 F019 F021 F029 F400 G003 G050 G553 G563 H100  
H103 H161 H2 H201 H212 H581 K0 K3 K353 L352 M116 M210 M211 M212 M213  
M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232 M233  
M240 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313 M314 M315  
M316 M321 M331 M332 M333 M340 M342 M373 M391 M413 M510 M521 M522  
M523 M530 M541 M630 M640 M650 M710 M904 M905 P420 P446 P453 P520  
P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816 0005-85701-T 0005-85701-N 00096

\*22\* C316 F010 F011 F013 F019 F021 F029 F400 G003 G050 G553 G563 H100  
H103 H181 H2 H201 H212 H581 K0 K3 K353 L352 M126 M132 M135 M210 M211  
M212 M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231  
M232 M233 M240 M271 M272 M273 M280 M281 M282 M283 M311 M312 M313  
M314 M315 M316 M322 M331 M332 M333 M340 M342 M372 M373 M391 M392

M413 M510 M521 M522 M523 M530 M541 M630 M640 M650 M710 M904 M905  
P420 P446 P453 P520 P633 P721 P723 P813 P814 P815 P816 0005-85702-T  
0005-85702-N 00096

Ring Index Numbers: ; 00096

Specific Compound Numbers: RAOJX2-T; RAOJX2-N; RAOJWV-T; RAOJWV-N; RAOJWP-T  
; RAOJWP-N; RAOJX3-T; RAOJX3-N; RAOJWZ-T; RAOJWZ-N; RAOJWU-T; RAOJWU-N;  
RAOJXD-T; RAOJXD-N; RAOJWY-T; RAOJWY-N; RAOJX0-T; RAOJX0-N; RAOJWW-T;  
RAOJWW-N; RAOJX4-T; RAOJX4-N; RAOJX5-T; RAOJX5-N; RAOJX1-T; RAOJX1-N;  
RAOJX6-T; RAOJX6-N; RAOJWN-T; RAOJWN-N; RAOJWT-T; RAOJWT-N; RAOJWQ-T;  
RAOJWQ-N; RAOJWL-T; RAOJWL-N; RAOJWO-T; RAOJWO-N; RAOJWX-T; RAOJWX-N

Generic Compound Numbers: 0005-85701-T; 0005-85701-N; 0005-85702-T;  
0005-85702-N

Key Word Indexing Terms:

\*01\* 226626-0-1-0-CL, NEW, ST 226619-0-0-0-CL, NEW 226613-0-1-0-CL,  
NEW, ST 226627-0-0-0-CL, NEW 226623-0-0-0-CL, NEW  
226618-0-0-0-CL, NEW 226637-0-1-0-CL, NEW, ST 226622-0-0-0-CL,  
NEW 226624-0-0-0-CL, NEW 226620-0-0-0-CL, NEW 226628-0-1-0-CL,  
NEW, ST 226629-0-1-0-CL, NEW, ST 226625-0-1-0-CL, NEW, ST  
226630-0-1-0-CL, NEW, ST 226610-0-1-0-CL, NEW, ST  
226617-0-0-0-CL, NEW 226614-0-1-0-CL, NEW, ST 226608-0-1-0-CL,  
NEW, ST 226612-0-1-0-CL, NEW, ST 226621-0-0-0-CL, NEW  
0005-85701-CL, NEW 0005-85702-CL, NEW

Derwent WPI (Dialog® File 352): (c) 2000 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

---

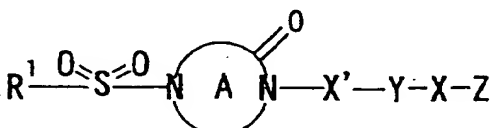
© 2000 The Dialog Corporation plc





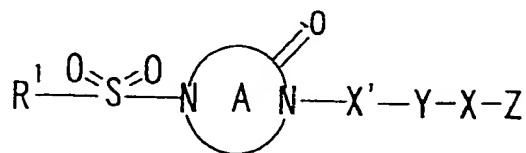
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 241/08, A61K 31/495, C07D 401/12, 401/14, 403/12, 403/10, 405/12, 405/14, 409/10, 409/12</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO99/40075  (43) 国際公開日 1999年8月12日(12.08.99)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP99/00470 (22) 国際出願日 1999年2月4日(04.02.99) (30) 優先権データ 特願平10/24833 1998年2月5日(05.02.98) JP 特願平10/317205 1998年11月9日(09.11.98) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)(JP/JP) 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 多和田紘之(TAWADA, Hiroyuki)(JP/JP) 〒569-1032 大阪府高槻市宮之川原1丁目11番1号 Osaka, (JP) 伊藤文雄(ITO, Fumio)(JP/JP) 〒560-0882 大阪府豊中市南桜塚4丁目13番24-402号 Osaka, (JP) 坂野 浩(BANNO, Hiroshi)(JP/JP) 〒563-0029 大阪府池田市五月丘5丁目1番3号 Osaka, (JP)</p>	<p>寺下善一(TERASHITA, Zen-ichi)(JP/JP) 〒565-0085 大阪府豊中市上新田4丁目16番1-604号 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 朝日奈忠夫, 外(ASAHI, Tadao et al.) 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区ト三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka, (JP)  (81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, 欧州 特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)  添付公開書類 国際調査報告書</p>	
<p>(54)Title: SULFONAMIDE DERIVATIVES, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME AND UTILIZATION THEREOF (54)発明の名称 スルホンアミド誘導体、その製造法及び用途</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div> <p>(57) Abstract Compounds represented by general formula (I) or salts thereof and prodrugs of the same which have an inhibitory effect on activated blood coagulation factor X and thus are useful as anticoagulating agents. In formula (I), R¹ represents a hydrocarbyl or heterocyclic group each optionally substituted; the ring A represents a divalent nitrogen-containing heterocycle group optionally further substituted; X' represents optionally substituted alkylene; Y represents an optionally substituted divalent cyclic group; X represents a bond or optionally substituted alkylene; and Z represents (1) optionally substituted amino, (2) optionally substituted imidoyl, or (3) an optionally substituted nitrogen-containing heterocyclic group.</p>		

(57)要約

活性化血液凝固第X因子阻害作用を有し、抗血液凝固剤として有用である、式



〔式中、R<sup>1</sup>はそれぞれ置換されていてもよい、炭化水素基または複素環基を、環Aはさらに置換されていてもよい二価の含窒素複素環基を、X'は置換されていてもよいアルキレン鎖を、Yは置換されていてもよい二価の環状基を、Xは結合手または置換されていてもよいアルキレン鎖を、Zは(1)置換されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよいイミドイル基または(3)置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。〕で表される化合物またはその塩およびそれらのプロドラッグを提供する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	ES スペイン	LI リヒテンシュタイン	SG シンガポール
AL アルバニア	FI フィンランド	LK スリ・ランカ	SI スロヴェニア
AM アルメニア	FR フランス	LR リベリア	SK スロヴァキア
AT オーストリア	GA ガボン	LS レソト	SL シェラ・レオネ
AU オーストラリア	GB 英国	LT リトアニア	SN セネガル
AZ アゼルバイジャン	GD グレナダ	LU ルクセンブルグ	SZ スワジランド
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE グルジア	LV ラトヴィア	TD チャード
BB バルバドス	CH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BE ベルギー	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BF ブルキナ・ファソ	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BG ブルガリア	GW ギニア・ビサオ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BJ ベナン	GR ギリシャ	共和国	TT トリニダード・トバゴ
BR ブラジル	HR クロアチア	ML マリ	UA ウクライナ
BY ベラルーシ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UG ウガンダ
CA カナダ	ID インドネシア	MR モーリタニア	US 米国
CF 中央アフリカ	IE アイルランド	MW マラウイ	UZ ウズベキスタン
CG コンゴ	IL イスラエル	MX メキシコ	VN ヴェトナム
CH スイス	IN インド	NE ニジェール	YU ユーゴスラビア
CI コートジボアール	IS アイスランド	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CM カメルーン	IT イタリア	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
CN 中国	JP 日本	NZ ニュー・ジラランド	
CU キューバ	KE ケニア	PL ポーランド	
CY キプロス	KG キルギスタン	PT ポルトガル	
CZ チェコ	KP 北朝鮮	RO ルーマニア	
DE ドイツ	KR 韓国	RU ロシア	
DK デンマーク	KZ カザフスタン	SD スーダン	
EE エストニア	LC セントルシア	SE スウェーデン	

## 明細書

## スルホンアミド誘導体、その製造法及び用途

技術分野

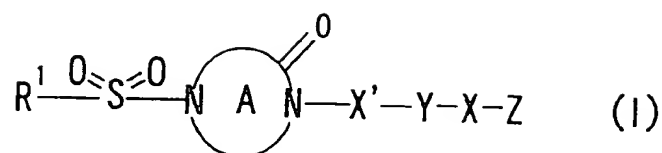
- 5      本発明は活性化血液凝固第X因子(F Xa)を阻害して抗凝固作用を有する、医薬として有用な新規スルホンアミド誘導体、その製造方法及び用途に関する。

背景技術

- 心筋梗塞、脳血栓症等の予防及び治療には血栓の形成を抑制することが重要であり、血栓抑制剤として抗トロンピン剤、血小板凝集阻害剤等の研究開発が種々行われている。しかしながら、血小板凝集阻害剤はもちろん、抗トロンピン剤も抗凝固作用と共に血小板の凝集を抑制することから、これらの薬剤は出血傾向を示す副作用を有し、その安全性に問題が認められる。一方、F Xa阻害剤は特異的に凝固因子のみを阻害し、抗凝固剤として用いられる。
- 10      これまで、F Xa阻害作用を有する化合物が、例えば特開平7-112970号、特開平5-208946号、WO 96/16940、WO 96/40679及びWO 96/10022等に記載されている。
- 15      上記F Xa阻害作用を有する化合物は、F Xa阻害作用が十分でなく、また、経口投与で十分な活性は示さないため、医薬として実用上満足な結果が得られていない。
- 20      とも言えない。

発明の開示

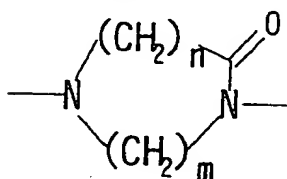
- 本発明は、F Xaに特異的な阻害作用を有し、かつ経口投与で有効であり、血栓又は梗塞に基づく疾病の予防又は治療に安全な医薬として有用な新規スルホンアミド誘導体を提供するものである。
- 25      本発明者らは、種々鋭意研究を重ねた結果、A環上にオキソ基を有しかつ末端に置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいイミドイル基又は置換されていてもよい含窒素複素環基を有することに化学構造上の特異性がある、式



- 〔式中、 $R^1$ はそれぞれ置換されていてもよい、炭化水素基または複素環基を、環Aはさらに置換されていてもよい二価の含窒素複素環基を、 $X'$ は結合手または置換されていてもよいアルキレン鎖を、Yは置換されていてもよい二価の環状基を、Xは結合手または置換されていてもよいアルキレン鎖を、Zは（1）置換されていてもよいアミノ基、（2）置換されていてもよいイミドイル基または（3）置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。〕で表される化合物（以下、化合物（I）と略称することがある。）又はその塩を初めて合成し、かつこの化合物がその特異的な化学構造に基づいて予想外にも優れたFXa阻害活性を有し、血栓又は梗塞に基づく疾患の予防治療薬の医薬として安全に経口投与できることを見い出し、これらに基づいて本発明を完成した。

すなわち、本発明は

- （1）化合物（I）またはその塩、
- （2）化合物（I）またはその塩のプロドラッグ、
- （3） $R^1$ が置換されていてもよい炭化水素基である前記（1）記載の化合物、
- （4） $R^1$ が置換されていてもよい複素環基である前記（1）記載の化合物、
- （5） $R^1$ がハロゲン原子または $C_{2-4}$ アルケニルで置換されていてもよいアリール基である前記（1）記載の化合物、
- （6） $R^1$ がハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾピラニル基である前記（1）記載の化合物、
- （7）環Aが



〔式中、nは1又は2を、mは2又は3を示す。〕で表される基である前記（1）記載の化合物、

- （8） $X'$ が置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいカル

バモイル基、シアノ基、水酸基およびエステル化されていてもよいカルボキシル基から選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいアルキレン鎖である前記(1)記載の化合物、

(9) Yが置換されていてもよい二価の環状炭化水素基であり、Zが置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいイミドイル基である前記(1)記載の化合物、

(10) Yが置換されていてもよい二価の複素環基である前記(1)記載の化合物、

(11) Yが置換されていてもよい二価の複素環基であり、Zが置換されていてもよい含窒素複素環基である前記(1)記載の化合物、

(12) Yが置換されていてもよいフェニレンである前記(1)記載の化合物、

(13) Yが置換されていてもよいピペリジン残基である前記(1)記載の化合物、

(14) Zが置換されていてもよいアミノ基である前記(1)記載の化合物、

(15) (15) Zが置換されていてもよい含窒素複素環基である前記(1)記載の化合物、

(16) 1-(4-アミノベンジル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン、1-(4-アミノベンジル)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン、1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノンおよび1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノンからなる群から選ばれた化合物またはその塩、

(17) 前記(16)記載の化合物またはその塩のプロドラッグ、

(18) 前記(1)記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物、

(19) 抗血液凝固剤である前記(18)記載の組成物、

(20) 活性化血液凝固第X因子阻害剤である前記(18)記載の組成物、

5 (21) 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤である前記(18)記載の組成物、

(22) 抗血液凝固剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用、

10 (23) 活性化血液凝固第X因子阻害剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用、

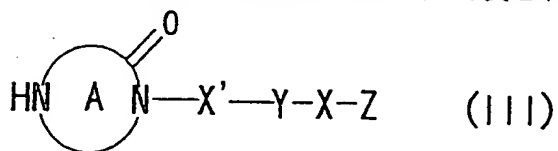
(24) 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤の製造のための前記(1)記載の化合物またはその塩の使用、

(25) 哺乳動物に前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする哺乳動物における血液凝固を阻害する方法、

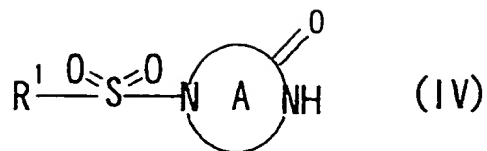
15 (26) 哺乳動物に前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第X因子を阻害する方法、

(27) 哺乳動物に前記(1)記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療方法、

20 (28) 式  $R^1SO_2Q$  (I I) [式中、Qはハロゲン原子を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。] で表される化合物(I I) 又はその塩と式

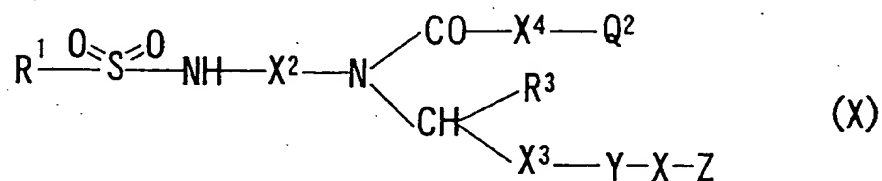


[式中の記号は前記(1)記載と同意義を示す。] で表される化合物(I I I) 又はその塩とを反応させることにより、前記(1)記載の化合物又はその塩を製造するか；  
25 式



〔式中の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物（IV）又はその塩と式  $Q^1-X'-Y-X-Z$  （V）〔式中、 $Q^1$ はハロゲン原子又は式  $R^2-SO_2-O-$ （式中、 $R^2$ はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す）で表される基を、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物（V）又はその塩とを反応させることにより、前記（１）記載の化合物（I）又はその塩を製造するか；

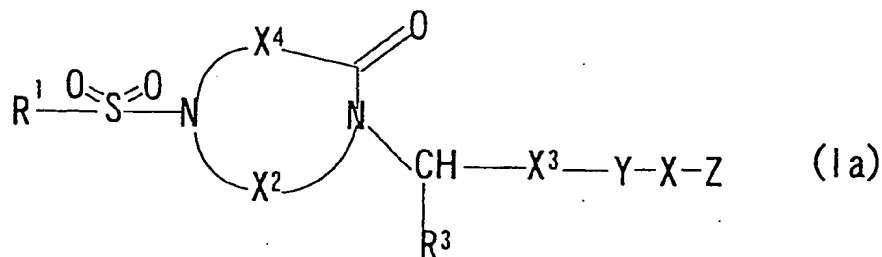
式



10

〔式中、 $X^2$ および $X^4$ はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、 $X^3$ は結合手または置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、 $R^3$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $Q^2$ はハロゲン原子又は式  $R^4-SO_2-O-$ （式中、 $R^4$ はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す）で表される基を、他の記号は前記（１）記載と同意義を示す。〕で表される化合物（X）又はその塩を閉環反応に付すことにより、式

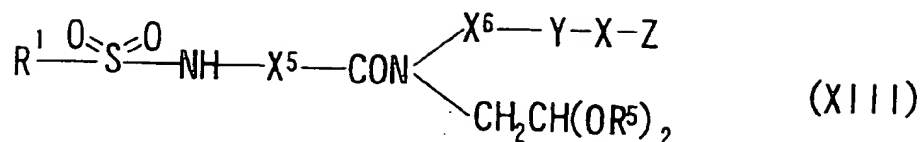
15



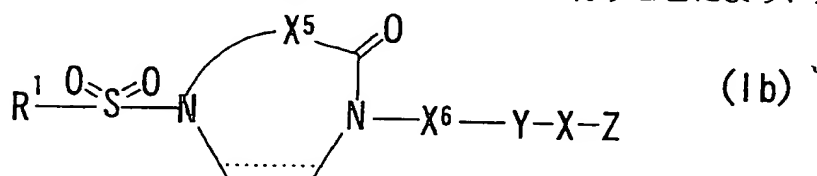
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（Ia）又はその塩を製造するか；

20

式

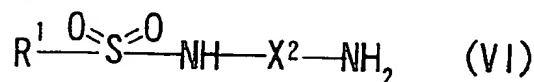


〔式中、 $X^5$ は置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、 $X^6$ は結合手または置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、 $R^5$ は低級アルキル基を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物(XIII)又はその塩を  
5 閉環反応に付し、所望により、還元反応に付すことにより、式



〔式中、破線と実線の組み合わせは一重結合又は二重結合を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(Ib)又はその塩を製造するか；

式

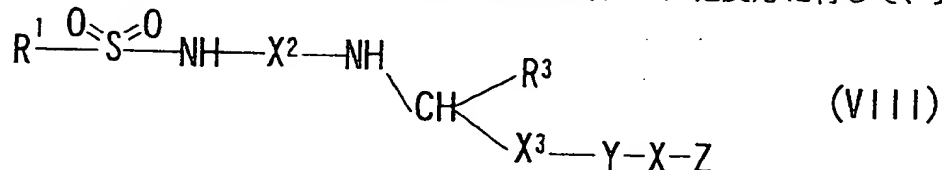


10

〔式中、 $X^2$ は置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物(VI)又はその塩と

式  $R^3-(C=O)-X^3-Y-X-Z$  (VII) 〔式中、 $X^3$ は結合手または置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、 $R^3$ は水素原子又は置換基を有して

15 いてもよい炭化水素基を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。〕で表される化合物(VII)又はその塩とを還元的アミノ化反応に付して、式

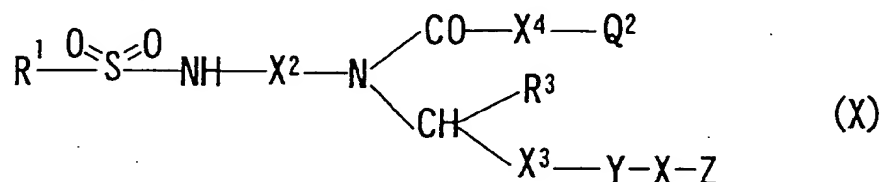


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(VIII)又はその塩を製造し、さらに式  $Q^2-X^4-COOH$  (IX) 〔式中、 $X^4$ は置換基を有

20 していてもよいアルキレン鎖を、 $Q^2$ はハロゲン原子又は式  $R^4-SO_2-O-$

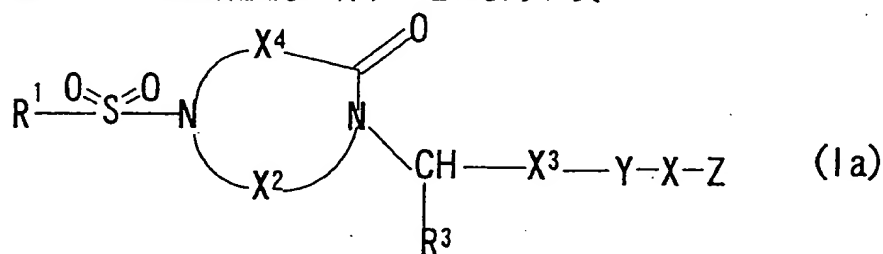


(式中、 $R^4$ はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す) で表される基を、他の記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物 (IX) 又はその塩又はその反応性誘導体と反応させて、式



5

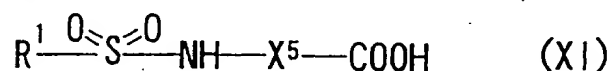
(式中の記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物 (X) 又はその塩を製造し、これを閉環反応に付すことにより、式



(式中の記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物 (Ia) 又はその塩を製造するか;

10

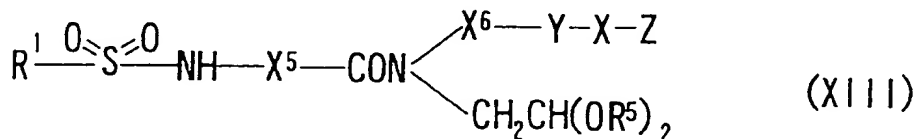
式



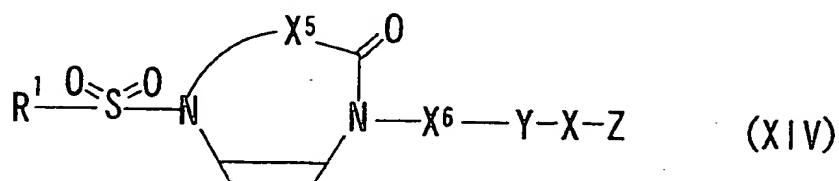
(式中、 $X^5$ は置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、他の記号は前記 (1) 記載と同意義を示す。) で表される化合物 (XI) 又はその塩又はその反応性誘

導体と式  $Z - X - Y - X^6 - NHCH_2CH(OR^5)_2$  (XII) (式中、 $X^6$ は結合手または置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、 $R^5$ は低級アルキル基を、他の記号は前記 (1) 記載と同意義を示す。) で表される化合物 (XII) 又はその塩とを反応させて、式

15

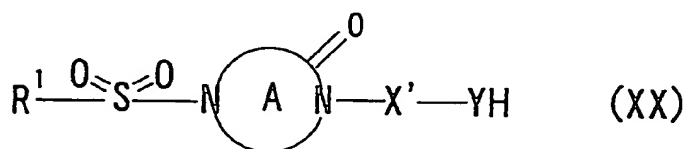


〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X I I I) 又はその塩を製造し、これを酸で閉環させて式



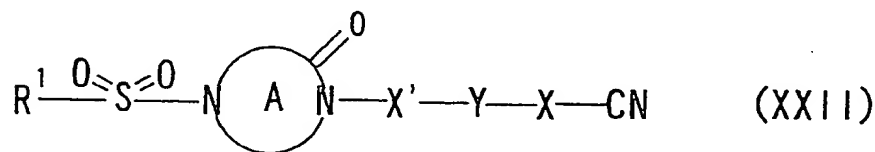
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X I V) 又はその塩を製造し、所望により、二重結合を還元することにより、化合物 (I b) 又はその塩を製造するか；

式

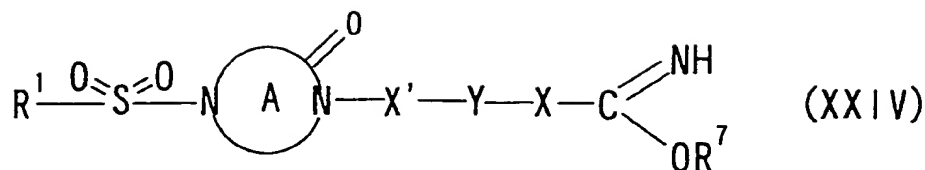


〔式中の記号は前記 (1) 記載と同意義を示す。〕で表される化合物 (X X) 又はその塩と式  $\text{Z}-\text{X}'-\text{Q}^3$  [式中、 $\text{X}'$ は結合手または置換されていてもよいアルキレン鎖を、 $\text{Q}^3$ はハロゲン原子又は式  $\text{R}^6-\text{SO}_2-\text{O}-$  (式中、 $\text{R}^6$ はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す) で表される基を、他の記号は前記 (1) 記載と同意義を示す。] で表される化合物 (X X I) 又はその塩とを反応させることにより、前記 (1) 記載の化合物又はその塩を製造するか；

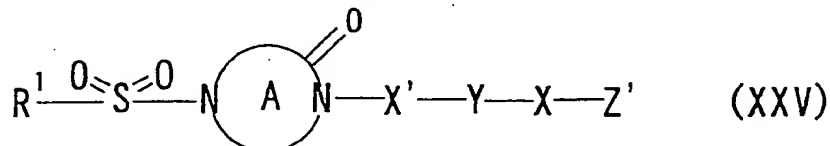
式



〔式中の記号は前記 (1) 記載と同意義を示す。〕で表される化合物 (X X I I) 又はその塩と式  $\text{R}'\text{OH}$  [式中、 $\text{R}'$ は低級アルキル基を示す。] で表される化合物 (X X I I I) 又はその塩とを反応させ、得られる式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXIV) 又はその塩とアミン類とを反応させることにより、式



- 5 〔式中、 $Z'$  は置換されていてもよいアミノ基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (XXV) 又はその塩を製造することからなる前記 (1) 記載の化合物又はその塩の製造方法等に関するものである。

- 10 前記式中、 $R^1$  は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。

$R^1$  で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の炭化水素基としては、例えば脂肪族鎖式炭化水素基、脂環式炭化水素基及びアリール基等が挙げられ、中でもアリール基等が好ましい。

- 15 炭化水素基の例としての「脂肪族鎖式炭化水素基」としては、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等の直鎖状又は分枝鎖状の脂肪族炭化水素基が挙げられる。

- 20 ここで、アルキル基としては、例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、 $sec$ -ブチル、 $tert$ -ブチル、 $n$ -ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、 $n$ -ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル、2-エチルブチル、 $n$ -ヘプチル、1-メチルヘプチル、1-エチルヘキシル、 $n$ -オクチル、1-メチルヘプチル、ノニル等の  $C_{1-10}$  アルキル基 (好ましくは  $C_{1-6}$  アルキル等) 等が挙げられる。

- 25 アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロベニル、2-メチルアリル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブ

テニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等の $C_{2-6}$ アルケニル基

5 等が挙げられる。

アルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等の $C_{2-6}$ アルキニル基が挙げられる。

10 炭化水素基の例としての「脂環式炭化水素基」としては、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等の飽和又は不飽和の脂環式炭化水素基が挙げられる。

ここで、「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_{3-9}$ シクロアルキル等が挙げられる。

「シクロアルケニル基」としては、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。

20 「シクロアルカジエニル基」としては、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イル等の $C_{4-6}$ シクロアルカジエニル基等が挙げられる。

炭化水素基の例としての「アリール基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が好ましく、中でもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が特に好ましい。

25  $R^1$ で示される「置換されていてもよい複素環基」の複素環基としては、例えば、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも

1 個（好ましくは 1 ないし 4 個、さらに好ましくは 1 ないし 2 個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ビリジル、ビリダジニル、ビリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等）などの 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基及び芳香族縮合複素環基（例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾピラニル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、ブリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ビリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ビリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ビリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ビリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ビリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ビリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ビリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ビリダジニル等）などの 8~12 員の芳香族縮合複素環基（好ましくは、前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環 2 個が縮合した複素環、より好ましくは前記した 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環、とりわけ好ましくはベンゾフラニル、ベンゾピラニルなど）などが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセ  
タニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリ  
ジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル  
等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）  
5 の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）など、あるいは1, 2, 3, 4-テトラヒド  
ロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香  
族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した  
非芳香族複素環基などが挙げられる。

$R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されてい  
10 もよい複素環基」の置換基としては、例えば置換されていてもよいアルキル基、  
置換されていてもよいアルケニル基、置換されていてもよいアルキニル基、置換  
されていてもよいアリール基、置換されていてもよいシクロアルキル基もしくは  
シクロアルケニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいア  
ミノ基、置換されていてもよいイミドイル基（例えば、式- $C(U')=N-U$   
15 [式中、 $U$ および $U'$ はそれぞれ水素原子又は置換基を示す（ $U$ は好ましくは水  
素原子を示す）]で表される基など）、置換されていてもよいアミノ基（例え  
ば、式- $C(NT'T')=N-T$  [式中、 $T$ 、 $T'$ および $T''$ はそれぞれ  
水素原子又は置換基を示す（ $T$ は好ましくは水素原子を示す）]で表される基な  
ど）、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、エステ  
20 ル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、  
置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイ  
ル基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、  
臭素等）、シアノ基、ニトロ基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来の  
アシル基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個  
25 （好ましくは1ないし3個）置換していてもよい。また、 $R^1$ で示される「置換  
されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」は、オ  
キソ基を有していてもよく、例えば、 $R^1$ がベンゾピラニルである場合、 $R^1$ は  
ベンゾ- $\alpha$ -ピロニル、ベンゾ- $\gamma$ -ピロニルなどを形成していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアリール基」におけるアリール基とし

ては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレ  
ニル等の $C_{6-14}$ アリール基等が挙げられる。ここで、アリール基の置換基として  
は、低級アルコキシ基（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ等の $C_{1-6}$ アル  
コキシ基等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級ア  
5 アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、低級ア  
ルケニル基（例えばビニル、アリル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等）、低級アルキニ  
ル基（例えばエチニル、プロパルギル等の $C_{2-6}$ アルキニル基等）、置換されて  
いてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、シアノ基、置換されてい  
てもよいアミジノ基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1な  
10 いし3個置換していてもよい。

置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい  
水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、 $R^1$ で示され  
る「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」  
が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換  
15 されていてもよい水酸基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様  
なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルキル基」におけるシクロア  
ルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シ  
クロヘキシル、シクロヘプチル等の $C_{3-7}$ シクロアルキル基等が挙げられる。こ  
20 こで、シクロアルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいア  
リール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいシクロアルケニル基」におけるシクロ  
アルケニル基としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペン  
テニル、シクロヘキセニル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等が挙げられる。ここ  
25 で、置換されていてもよいシクロアルケニル基の置換基としては、前記した「置  
換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げ  
られる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」におけるアルキル基とし  
ては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソ

ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-メチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、3,3-ジメチルプロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等が挙げられる。ここで、アルキル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルケニル基」におけるアルケニル基としては、例えばビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル基等が挙げられる。ここで、アルケニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよいアルキニル基」におけるアルキニル基としては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC<sub>2-6</sub>アルキニル基が挙げられる。ここで、アルキニル基の置換基としては、前記した「置換されていてもよいアリール基」における置換基と同様な数の同様なものが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、環系を構成する原子（環原子）として、酸素原子、硫黄原子及び窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個）含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

「芳香族複素環基」としては、芳香族単環式複素環基（例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、



- イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等)などの5ないし6員の芳香族単環式複素環基及び芳香族縮合複素環基(例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズインダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル等)などの8~12員の芳香族縮合複素環基(好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基がベンゼン環と縮合した複素環または前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の同一または異なった複素環2個が縮合した複素環)などが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)など、あるいは1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリルなどのように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基などが挙げられる。

置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としては、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、低級アルケニル基（例えばビニル、アリル等の $C_{2-6}$ アルケニル基等）、低級アルキニル基（例えばエチニル、プロパルギル等の $C_{2-6}$ アルキニル基等）、

5 アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等）、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい水酸基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等）、置換されていてもよいイミドイル基、置換されていてもよいアミジノ基等が挙げられる。

10 置換基としての「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」としては、 $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、および「置換されていてもよいアミジノ基」と同様なものが挙げられる。

15

$R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいイミドイル基」、「置換されていてもよいアミジノ基」、「置換されていてもよい水酸基」及び「置換されていてもよいチオール基」における置換基としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アシル基（ $C_{1-6}$ アルカノイル（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル等）、ハロゲン化されていてもよい $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル（例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニル等）等）、複素環基（ $R^1$ で示される「置換されていても

20

25

よい複素環基」における「複素環基」と同様なもの、好ましくはピリジル、さらに好ましくは4-ピリジルなど)等が挙げられるが、置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」における「アミノ基」は、置換されていてもよいイミドイル基(例えば、C<sub>1-6</sub>アルキルイミドイル、C<sub>1-6</sub>アルカノイルイミドイル(例、ホルミルイミドイルなど)、アミジノ等)、1~2個のC<sub>1-6</sub>アルキルで置換されていてもよいアミノ基などで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、このような場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール基等)等を有していてもよい1-ピペラジニル、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3~8員(好ましくは5~6員)の環状アミノなどが挙げられる。

「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、無置換のカルバモイルの他、N-モノ置換カルバモイル基及びN,N-ジ置換カルバモイル基が挙げられる。

「N-モノ置換カルバモイル基」は窒素原子上に1個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基としては、例えば低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等)、低級アルケニル基(例えばビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル基等)、シクロアルキル基(例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルキル基等)、アリール基(例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール基等)、アラルキル基(例えばベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル基、好ましくはフェニル-C<sub>1-4</sub>アルキル基等)、アリールアルケニル基(例えば、シンナミル等のC<sub>8-10</sub>アリールアルケニル基、好ましくはフェニル-C<sub>2-4</sub>アルケニル基等)、複素環基(例えば前記したR<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」

- における置換基としての「複素環基」と同様のもの等）等が挙げられる。該低級アルキル基、低級アルケニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラルキル基、アリールアルケニル基、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば水酸基、置換されていてもよいアミノ基〔該アミノ基は、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アシル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等）、カルボキシル基、 $C_{1-6}$ -アルコキシ-カルボニル基等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ基等が挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一又は異なって1又は2ないし3個（好ましくは1又は2個）置換しているのが好ましい。

- 「N,N-ジ置換カルバモイル基」は、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル基」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、 $C_{3-6}$ シクロアルキル基（例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、 $C_{7-10}$ アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル- $C_{1-4}$ アルキル基等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒にあって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカル

バモイル基としては、例えば1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、

- 5 アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等のC<sub>7-10</sub>アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-10</sub>アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニルカルボニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

- 10 「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」の置換基としては、前記した「置換されていてもよいカルバモイル基」の置換基と同様のものが挙げられる。

エステル化されていてもよいカルボキシ基としては遊離のカルボキシ基の他、例えば低級アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基等が挙げられる。

- 15 「低級アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基等が挙げられ、  
20 中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1-3</sub>アルコキシカルボニル基等が好ましい。

「アリールオキシカルボニル基」としては、例えばフェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC<sub>7-12</sub>アリールオキシカルボニル基等が好ましい。

- 25 「アラルキルオキシカルボニル基」としては、例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC<sub>7-10</sub>アラルキルオキシカルボニル基等（好ましくは、C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-4</sub>アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

該「アリールオキシカルボニル基」、「アラルキルオキシカルボニル基」は置

換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモイル基の置換基の例としてのアリール基、アラルキル基の置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用いられる。

- 置換基としての「スルホン酸由来のアシル基」としては、前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とスルホニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、メタンスルホニル、エタンスルホニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル等のアシルが挙げられる。

- 置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」としては、水素原子又は前記した「N-モノ置換カルバモイル基」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニルとが結合したものなどが挙げられるが、好ましくは、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1-6</sub>アルカノイル、ベンゾイル等のアシルが挙げられる。

- R<sup>1</sup>としては、置換されていてもよい炭化水素基が好ましく、なかでも、ハロゲン原子またはC<sub>2-4</sub>アルケニルで置換されていてもよいアリール基（好ましくは、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6-14</sub>アリール基等）が好ましい。

また、R<sup>1</sup>としては、置換されていてもよい複素環基が好ましく、なかでも、ハロゲン原子で置換されていてもよい複素環基（好ましくは、ベンゾフラニル基、ベンゾピラニル基等、さらに好ましくはベンゾピラニル基）が好ましい。

- 前記式中、環Aはさらに置換されていてもよい二価の含窒素複素環基を示す。すなわち、置換基として明示された1つのオキソ基以外に任意の置換基を置換可能な位置に有していてもよい二価の含窒素複素環基を示す。該オキソ基の置換位置は、置換可能な位置であれば何れでもよいが、式-X'-Y-X-Zで表される基が結合する窒素原子に隣接した炭素原子上に置換するのが好ましい。

- 環Aで示される「さらに置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に窒素原子を少なくとも2個含み、さらに酸素原子及び硫黄原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでもよい二価の6ないし8員含窒素複素環基（好ましくは、炭素原子と少なくとも2個の窒素原子とから構成さ

れる二価の6ないし8員含窒素複素環基)にオキシ基が置換可能な位置に結合した基などが挙げられる。

「二価の6ないし8員含窒素複素環基」としては、例えばピペラジンジイル(ピペラジン-1, 4-ジイルなど)、テトラヒドロピラジンジイル、トリアザシクロヘキサンジイル、テトラアザシクロヘキサンジイル、テトラヒドロトリアジンジイル等の窒素原子を2ないし4個含む二価の6員含窒素複素環基、例えばホモピペラジンジイル(ホモピペラジン-1, 4-ジイルなど)、2, 3-デヒドロホモピペラジンジイル等の窒素原子を2ないし4個含む二価の7員含窒素複素環基、例えば1, 4-ジアザシクロオクタンジイル(1, 4-ジアザシクロオクタン-1, 4-ジイルなど)、1, 5-ジアザシクロオクタンジイル(1, 5-ジアザシクロオクタン-1, 5-ジイルなど)等の窒素原子を2ないし4個含む二価の8員含窒素複素環基等が挙げられる。

これらの「二価の含窒素複素環基」は、置換可能な位置にオキシ基を有するが、なかでも、式-X'-Y-X-Zで表される基が結合する窒素原子に隣接した炭素原子上にオキシ基を有する「二価の6ないし8員含窒素環状アミド基」であることが好ましく、「二価の6ないし8員含窒素環状アミド基」の具体例としては、例えば、2-オキシピペラジン-1, 4-ジイル、2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-1, 4-ジイル、2-オキシホモピペラジン-1, 4-ジイル、5-オキシホモピペラジン-1, 4-ジイル、2-オキソ-1, 4-ジアザシクロオクタン-1, 4-ジイル、5-オキソ-1, 4-ジアザシクロオクタン-1, 4-ジイル、2-オキソ-1, 5-ジアザシクロオクタン-1, 5-ジイル、5-オキソ-2, 3-デヒドロホモピペラジン-1, 4-ジイル、3-オキソ-1, 2, 4-トリアザシクロヘキサン-1, 4-ジイル、3-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1, 2, 4-トリアジン-1, 4-ジイル、6-オキソ-1, 2, 4-トリアザシクロヘキサン-1, 4-ジイル、3-オキソ-1, 2, 4, 5-テトラアザシクロヘキサン-1, 4-ジイル等が挙げられる。

環Aで示される「さらに置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」における「二価の含窒素複素環基」の置換基としては、1つのオキシ基以外に、例えば置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいメルカプト基、ハロゲン原

- 子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、オキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルキリデン基、置換されていてもよい低級アラルキリデン基、1ないし5個のハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個（好ましくは1ないし2個）置換していてもよい。
- 10      ここで、「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としては、1～2個の置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、エステル化されていてもよいカルボキシ基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来のアシル基等が挙げられ、「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、「置換されていてもよいスルファモイル基」、「エステル化されていてもよいカルボキシ基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル基」としては、前記したR<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「置換されていてもよいアルキル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、「置換されていてもよいスルファモイル基」、「エステル化されていてもよいカルボキシ基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられるが、「置換されていてもよいアミノ基」の好ましい例としては、（1）メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の低級（C<sub>1-6</sub>）アルキル基、（2）モノまたはジ-低級（C<sub>1-6</sub>）アルキルカルバモイル基、（3）メタンスルホニル、エタンスルホニル等のC<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル、（4）ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1-6</sub>アルカノイルおよび（5）ベンゾイルから選ばれる置換基を1～2個有していてもよいアミノ等が挙げられる。



「置換されていてもよい低級アルキル基」における低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル等の $C_{1-6}$ アルキル基等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。その置換基としては、例えばハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、アミノ基、カルボキシル基、水酸基、 $C_{6-10}$ アリール、 $C_{6-10}$ アリールオキシ、 $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ アルコキシ等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1又は2個）置換していてもよい。

「置換されていてもよい低級アルキリデン基」としては、例えばメチリデン、エチリデン等の $C_{1-6}$ アルキリデン等が挙げられ、その置換基としては、例えばハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、アミノ基、カルボキシル基、水酸基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1又は2個）置換していてもよい。

「置換されていてもよい低級アラリキリデン基」としては、例えばベンジリデン等の $C_{6-10}$ アリール- $C_{1-4}$ アルキリデン等が挙げられ、その置換基としては、例えばハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、アミノ基、カルボキシル基、水酸基等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは1又は2個）置換していてもよい。

「ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ基」における低級アルコキシ基としては、例えばメトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。

「エステル化されていてもよいカルボキシル基」としては、前記した $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基と同様のものが挙げられる。

「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」および「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、前記した $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基お

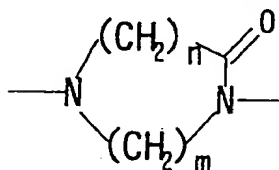
よび置換されていてもよいスルファモイル基と同様のものが挙げられる。

- 環Aで示される「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいメルカプト基」において、「水酸基」および「メルカプト基」が有していてもよい置換基として、
- 5 は、置換されていてもよい低級アルキル基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、スルホン酸由来のアシル基、カルボン酸由来のアシル基などが挙げられる。該低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、
- 10 *sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等が挙げられ、該低級アルキル基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、置換されていてもよいアリール基〔例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、低級アルキル基（例、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-
- 15 *tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1-6</sub>アルキル基等）、低級アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ等のC<sub>1-6</sub>アルコキシ基等）などでそれぞれ置換されていてもよいフェニルまたはナフチル〕、置換されていてもよい水酸基（例、前記したR<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよい水酸基と同様のものなど）、
- 20 置換されていてもよいチオール基（例、前記したR<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよいチオール基と同様のものなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、前記したR<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての置換されていてもよいアミノ基と同様のものなど）、
- 25 エステル化されていてもよいカルボキシル基（例、前記したR<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシル基と同様のものなど）などが挙げられる。また、「置換されていてもよいメルカプト基」において、硫黄原子は酸化されていてもよく、例えば、S(O)<sub>k</sub>〔kは0ないし2の整数を示す〕で表される構造

を有していてもよい。

- 環Aで示される「二価の含窒素複素環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいメルカプト基」において、「水酸基」および「メルカプト基」が有していてもよい置換基としての
- 5 の「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、「置換されていてもよいスルファモイル基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル基」としては、前記したR<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、
- 10 「置換されていてもよいカルバモイル基」、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」、「置換されていてもよいスルファモイル基」、「スルホン酸由来のアシル基」および「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものなどが挙げられる。

A環としては、例えば式



- 15 [式中、nは1又は2を、mは2又は3を示す。]で表される基等が好ましい。
- 前記式中、mとしては2が好ましく、nとしては1が好ましい。
- A環としては2-オキソピペラジン-1, 4-ジイルが最も好ましい。
- 前記式中、Yは置換されていてもよい二価の環状基を示す。
- Yで示される「置換されていてもよい二価の環状基」の置換基としては、前記
- 20 したA環で示される「二価の含窒素複素環基」の置換基と同様のものが用いられる。Yで示される「二価の環状基」が有していてもよい置換基としては、置換されていてもよい水酸基が好ましく、なかでも、水酸基、C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ（例、アセトキシなど）が好ましく、Yが二価の飽和含窒素複素環基（特に、ピペリジン-1, 4-ジイル）である場合の置換位置としては、X'と結合する
- 25 炭素原子上であることが好ましい。

Yで示される「置換されていてもよい二価の環状基」の「二価の環状基」とし

ては、二価の環状炭化水素基又は二価の複素環基（好ましくは二価の複素環基）などが挙げられる。

- Yで示される「置換されていてもよい二価の環状基」の「二価の環状基」としての「二価の炭化水素基」としては、飽和または不飽和の環状の二価の炭化水素基が挙げられる。

- ここで、飽和の環状の二価の炭化水素基としては、シクロアルキル基（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル等の $C_{3-9}$ シクロアルキル、好ましくは、 $C_{5-7}$ シクロアルキル、さらに好ましくはシクロヘキシル等）、等の任意の位置（好ましくは、異なる炭素原子、さらに好ましくは、最も離れた位置の炭素原子）の水素原子を1個取り除いた基（例えば、 $C_{5-7}$ シクロアルキレン、好ましくは、1, 4-シクロヘキシレンなど）が挙げられる。

- ここで、不飽和の環状の二価の炭化水素基としては、シクロアルケニル基（例えば、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル、1-シクロブテン-1-イル、1-シクロペンテン-1-イル等の $C_{3-6}$ シクロアルケニル基等）、シクロアルカジエニル基（例えば、2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イル等の $C_{4-6}$ シクロアルカジエニル基等）、アリール基（例えば、フェニル、ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等、好ましくは、フェニル）等の任意の位置（好ましくは、異なる炭素原子、さらに好ましくは、最も離れた位置の炭素原子）の水素原子を1個取り除いた基が挙げられ、なかでも、フェニレンが好ましく、とりわけ、1, 4-フェニレンが好ましい。

- 該「二価の炭化水素基」としては、 $C_{5-7}$ シクロアルキレン（好ましくは、1, 4-シクロヘキシレンなど）、フェニレン（好ましくは、1, 4-フェニレンなど）などが好ましい。

Yで示される「置換されていてもよい二価の環状基」の「二価の環状基」としての「二価の複素環基」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子及び窒素原子から選ばれたヘテロ原子1ないし3

種（好ましくは1ないし2種）を少なくとも1個（好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1ないし2個）含む5ないし6員の二価の芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）等が挙げられる。

- 「二価の芳香族複素環基」としては、例えばフラン、チオフェン、ピロール、
- 5 オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 2, 5-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 2, 5-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 4-トリアゾール等の5員芳香族
- 10 複素環、及び例えばピリジン、ピリダジン、ピリミジン、1, 2, 4-トリアジン、1, 3, 5-トリアジン等の6員芳香族複素環等の相違する2個の環原子から2個の水素原子を除いて得られる二価の基等が挙げられる。

- 「二価の非芳香族複素環基」としては、例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、
- 15 ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン等の5～6員の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族複素環基（脂肪族複素環基）などが挙げられる。

Yとしては、置換されていてもよいフェニレン、置換されていてもよいピペリジンなどが好ましい。

- また、Yで示される「置換されていてもよい二価の環状基」の「二価の環状基」
- 20 が二価の環状炭化水素基である場合、Zは置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいイミドイル基であることが好ましく、Yで示される「置換されていてもよい二価の環状基」の「二価の環状基」が二価の複素環基である場合、Zは置換されていてもよい含窒素複素環基であることが好ましい。

- 25 前記式中、XおよびX'は結合手または置換されていてもよいアルキレン鎖を示す。

XおよびX'で示される「置換されていてもよいアルキレン鎖」における「アルキレン鎖」としては、例えばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン等の直鎖状低級（C<sub>1-6</sub>）アルキレン等が挙げられ、中でもメチレン、

エチレン等の $C_{1-4}$ アルキレン等が好ましい。「アルキレン鎖」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル基〔前記した環Aで示される「さらに置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよい低級アルキル基」と同様のものなど、好ましくは、低級アルキル基（例えばメチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の $C_{1-6}$ アルキル等）〕、置換されていてもよいカルバモイル基、〔前記した環Aで示される「さらに置換されていてもよい二価の含窒素複素環基」の置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル基」と同様のものなど、好ましくは、カルバモイル基、 $N$ -モノ低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルカルバモイル基、 $N,N$ -ジ低級（ $C_{1-6}$ ）アルキルカルバモイル基等〕、シアノ基、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、水酸基、エステル化されていてもよいカルボキシル基（前記した $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル基」と同様のものが挙げられる）等が挙げられ、これら任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個置換していてもよい。

Zは（1）置換されていてもよいアミノ基、（2）置換されていてもよいイミドイル基または（3）置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。

Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」における置換基としては、前記した $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものが挙げられるが、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノ基を形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノ基としては、例えば1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、1-ピペラジニル及び4位に低級アルキル基（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 $t$ -ブチル、ペンチル、ヘキシル等の $C_{1-6}$ アルキル基等）、アラルキル基（例えばベンジル、フェネチル等の $C_{7-10}$ アラルキル基等）、アリール基（例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等の $C_{6-10}$ アリール基等）等を有していてもよい1-ピペラジニル等の3～8員（好ましくは5～6員）の環状アミノなどが挙げられ、かかる環状アミノ基は、前記した

$R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基と同様のものを同様な数有していてもよい。

また、Zで示される「置換されていてもよい炭化水素基で置換されたアミノ基」における置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」が $\alpha$ 位に「置換されていてもよいイミノ基」を含む場合、Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」は、後述のZで示される「置換されていてもよいイミドイル基」で置換されたアミノ基を形成するが、例えば、式 $-N(R'')-C(R')=N-R$ 〔式中、 $R''$ は水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基を示し、Rは水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよい炭化水素基又はカルボン酸由来のアシル基を示し、 $R'$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、カルボン酸由来のアシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいメルカプト基又は置換されていてもよい水酸基を示す〕で表される基なども、Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」に含まれる。また、「置換されていてもよいイミドイル基」において、 $R'$ がメルカプト基又は水酸基を示し、Rが水素原子を示す場合、該「置換されていてもよいイミドイル基」はそれぞれ式 $-C(=O)-NH_2$ 又は $-C(=S)-NH_2$ で表される基を示していてもよい。

前記式中、R、 $R'$ および $R''$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記した $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられ、Rおよび $R'$ で示される「カルボン酸由来のアシル基」としては、前記した $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられ、 $R'$ で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、前記した $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」と同様のものが挙げられ、 $R'$ で示される「置換されていてもよいアミノ基」としては、前記した $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよいアミノ基」と同様のものあるいは前記した $R^1$ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」を1～2個有していてもよいアミノ基などが挙げられる。

式(1)で表される化合物において、Rがカルボン酸由来のアシル基である化合物は、Rが水素原子である化合物のプロドラッグとして有用である。

Rで示される「カルボン酸由来のアシル基」としては、例えば、前記したR<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基としての「カルボン酸由来のアシル基」と同様のものが挙げられるが、Rで示される「カルボン酸由来のアシル基」は、例えば、式-COOR'''〔式中、R'''は置換されていてもよい炭化水素基を示す〕で表される基などのようにエステル化されていてもよいカルボキシ基などであってもよい。

R'''で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、前記したR<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」と同様のものが挙げられる。

R'''で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」の好ましい例としては、例えば、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>3-6</sub>シクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、C<sub>6-10</sub>アリール-C<sub>1-4</sub>アルキルなどが挙げられる。該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、前記したR<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な数の同様のものが挙げられる。

式-COOR'''で表される基としては、なかでも、C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルなど）；C<sub>1-6</sub>アルカノイルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例、ピバロイルオキシメトキシカルボニル、1-(アセトキシ)エトキシカルボニル、アセトキシ-tert-ブトキシカルボニルなど）；C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニルオキシ-C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニルオキシメトキシカルボニルなど）；5-C<sub>1-4</sub>アルキル-2-オキソ-ジオキサレン-4-イル-C<sub>1-6</sub>アルコキシカルボニル基（例、5-メチル-2-オキソ-ジオキサレン-4-イルメトキシカルボニルなど）などが挙げられる。

Zで示される「置換されていてもよいアミノ基」として、より具体的には、例えばアミノ基、C<sub>6-10</sub>アリール基（好ましくは、フェニル）等でさらに置換されていてもよいモノ-又はジ-低級（C<sub>1-6</sub>）アルキルアミノ基（例えばメチルア



ミノ、エチルアミノ、ベンジルメチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、N-エチル- $\alpha$ -ブチルアミノ、ベンジルメチルアミノ等)、式- $N(R'')$ - $C(R')$ = $N-R$  [式中、 $R''$  は水素原子又は置換されていてもよい炭化水素基 (好ましくは、水素原子又は低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基) を示し、 $R$  は水素原子、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよい炭化水素基又はカルボン酸由来のアシル基 (好ましくは、水素原子又はカルボン酸由来のアシル基) を示し、 $R'$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいメルカプト基又は置換されていてもよい水酸基 (好ましくは、水素原子、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基、アミノ基又はモノ-又はジ-低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキルアミノ基) を示す] で表される基 (例えば、グアニジノ基、ホルムイミドイルアミノ基、アセトイミドイルアミノ基など)、5~6員の環状アミノ基 (例えば、ピペリジノ基など) 等が用いられる。

Zで示される「置換されていてもよいイミドイル基」としては、例えば、式- $C(R')$ = $N-R$  [式中の記号は前記と同意義を示す] で表される基等が挙げられる。

ここで、 $R'$  が置換されていてもよいアミノ基 (好ましくは、アミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ヒドラジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルホリノ、チオモルホリノなど) を示す場合、Zで示される「置換されていてもよいイミドイル基」は、置換されていてもよいアミジノ基を形成する。このような置換されていてもよいアミジノ基の具体例としては、1~2個の低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル基、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルカノイル基、ベンゾイル基などで置換されていてもよいアミジノ基 (例えば、アミジノ、N-メチルアミジノ、N-エチルアミジノ、N-プロピルアミジノ、N,N'-ジメチルアミジノ、N,N'-ジエチルアミジノ、N-メチル-N'-ジエチルアミジノ、N-ホルミルアミジノ、N-アセチルアミジノ等) などが挙げられる。

上記式中、 $R''$  の好ましい例としては、水素、低級アルキル基 (例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の  $C_{1-6}$  アルキル基) などが挙げられ、 $R$  の好ましい例としては、水素、低級アルキル基 (例えば

メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の $C_{1-6}$ アルキル基)、アシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル;ベンゾイル;例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル等の $C_{1-8}$ アルコキシカルボニル等;例えば、ベンジロキシカルボニル、フェネチロキシカルボニル等の $C_{7-10}$ アラルキルオキシカルボニル等)、水酸基などが挙げられ、 $R'$ の好ましい例としては、水素、低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の $C_{1-6}$ アルキル基)、置換されていてもよいアミノ基(例えば、1  
5 ~2個の同一または異なった低級アルキル基(例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の $C_{1-6}$ アルキル基)またはアシル基(例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等の $C_{1-6}$ アルカノイル、ベンゾイル等)で置換されていてもよいアミノ基、ヒドラジノ基、5~6員の環状アミノ基(例えば、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、ピペラジノなど)など)、水酸基、低級アルコキシ基(例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ等の $C_{1-6}$ アルコキシ基)などが  
15 挙げられる。

上記式中、 $R''$ および $R$ としては、水素が好ましい。

上記式中、 $R'$ としては、水素、低級アルキル基または置換されていてもよい  
20 アミノ基が好ましく、なかでも、低級アルキル基または置換されていてもよいアミノ基が好ましく、とりわけ、置換されていてもよいアミノ基(好ましくは、 $C_{1-4}$ アルキルで置換されていてもよいアミノなど)が好ましい。

Zで示される「置換されていてもよい含窒素複素環基」における「含窒素複素環基」としては、環系を構成する原子(環原子)として、炭素原子以外に窒素原子を少なくとも1個(好ましくは1ないし3個)含み、さらに酸素原子及び硫黄原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい芳香族含窒素複素環基及び飽和あるいは不飽和の非芳香族含窒素複素環基(脂肪族複素環基)が  
25 挙げられる。

「芳香族含窒素複素環基」としては、例えばピロリル、オキサゾリル、イソオ

キサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル（1H-イミダゾール-1-イル、1H-イミダゾール-4-イル等）、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル（1,2,4-トリアゾリル-1-イル、1,2,4-トリアゾリル-4-イル等）、テトラゾリル、ピリジル（2-、3-又は4-ピリジル）、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の芳香族単環式含窒素複素環基およびそのN-オキシド体等が挙げられ、なかでも、5～6員の芳香族単環式含窒素複素環基が好ましく、とりわけ、イミダゾリル、ピリジルなどが好ましい。

「非芳香族含窒素複素環基」としては、上記した「芳香族含窒素複素環基」の部分還元体（例、イミダゾリニル、テトラヒドロピリミジニルなど）の他、例えばアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジル（2-、3-又は4-ピペリジル）、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル（1-ピペラジニル等）、ホモピペラジニル等が挙げられ、なかでも、5～6員の非芳香族単環式含窒素複素環基が好ましい。

Zで示される「含窒素複素環基」の置換基としては、前記したR<sup>1</sup>で示される「複素環基」の置換基と同様のものが用いられる。また、含窒素複素環基を構成する窒素原子は、酸化されていてもよい。

Zとしてはアミノ基または置換されていてもよい含窒素複素環基等が好ましく、とりわけ置換されていてもよい芳香族含窒素複素環基等が好ましい。

化合物（I）としては、1-(4-アミノベンジル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン、1-(4-アミノベンジル)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン、1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン、

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン、1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノン、またはこれらの塩などがとりわけ好ましく用いられる。

- 5 化合物 (I) のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物 (I) に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物 (I) に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物 (I) に変化する化合物をいう。化合物 (I) のプロドラッグとしては、化合物 (I) のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された
- 10 化合物 (例えば、化合物 (I) のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)、化合物 (I) の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物
- 15 (例えば、化合物 (I) の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物 (I) のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物 (例えば、化合物 (I) のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチルー2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が
- 20 挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物 (I) から製造することができる。
- 25

また化合物 (I) のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物 (I) に変化するものであってもよい。

化合物 (I) の塩としては、薬理学的に許容しうる塩等が挙げられ、例えば酢酸、

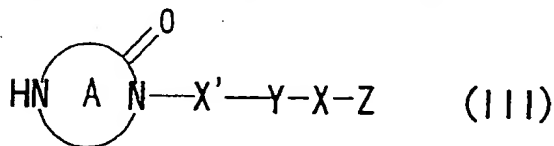
- 乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えばナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

化合物 (I) 又はその塩は、例えば、以下の方法で製造することができる。

- 以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物 (I) の塩と同様なものが挙げられる。

#### 方法A

式  $R^1SO_2Q$  (II) [式中、Qはハロゲン原子を、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (II) 又はその塩と式



15

[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (III) 又はその塩とを反応させることによって化合物 (I) を製造することができる。

前記式 (II) 中、Qはハロゲン原子を示す。Qで示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

- 本法は化合物 (II) 又はその塩を化合物 (III) 又はその塩と反応させることにより行われ、化合物 (II) 又は (III) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸との酸付加塩が挙げられる。

- 本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類、

25

- 例えば辛酸エチル、酢酸エチル、酢酸 *n*-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えば *n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド等のアミド類、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等のケトン類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

- 本反応は必要により塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、
- 10 例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ(*n*-プロピル)アミン、トリ(*n*-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、 $\gamma$ -コリジン、*N,N*-ジメチルアニリン、*N*-メチルピペリジン、*N*-メチルピロリジン、*N*-
- 15 メチルモルホリン等の3級アミンが用いられる。

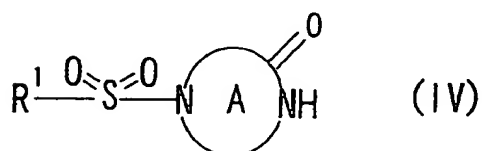
反応は化合物(III) 1モルに対して化合物(II)を約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約3モルを用いる。

反応温度は約-80℃ないし約100℃、好ましくは約-50℃ないし約80℃である。

- 20 反応時間は化合物(II)又は(III)の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間である。

#### 方法B

式



25

〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(IV)又はその塩と式

$$\text{Q}^1-\text{X}'-\text{Y}-\text{X}-\text{Z} \quad (\text{V}) \quad \text{〔式中、Q}^1\text{はハロゲン原子又は式 } \text{R}^2-\text{SO}_2$$

—O— (式中、 $R^2$ はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す) で表される基を、他の記号は前記と同意義を示す。) で表される化合物 (V) 又はその塩とを反応させることによって化合物 (I) 又はその塩を製造することができる。

- 5 本法は化合物 (IV) と化合物 (V) とを反応させることにより行われる。

前記式 (V) 中、 $Q^1$ で示されるハロゲン原子としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。

- 前記式中、 $R^2$ で示されるハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル等の  $C_{1-6}$ アルキル基が挙げられ、中でもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の  $C_{1-4}$ アルキル基が好ましい。 $R^2$ で示されるハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等) で置換された低級アルキル基としては、例えばトリクロロメチル、トリフルオロメチル等が挙げられる。
- 10
- 15

- $R^2$ で示されるフェニル基の置換基としては、例えば低級アルキル基 (前記した  $R^2$ で示される低級アルキル基と同様のもの)、低級アルコキシ基 (例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の  $C_{1-6}$ アルコキシ基)、ハロゲン原子 (例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基等が用いられる。
- 20

- 本法は化合物 (IV) と化合物 (V) を反応させることにより行われる。この反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、tert-ブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコール-ジメチルエーテル等のエーテル類、例えばギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2-ジクロロエタン等のハロ
- 25

ゲン化炭化水素類、例えばn-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、  
 例えばホルムアミド、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトア  
 ミド等のアミド類、例えばアセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケ  
 トン等のケトン類、例えばアセトニトリル、プロピオニトリル等のニトリル類等  
 5 のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水  
 等が単独又は混合溶媒として用いられる。

また本反応は塩基の存在下に行ってもよく、そのような塩基としては、例えば  
 水素化カリウム、水素化ナトリウム等の水素化アルカリ金属類、例えばリチウム  
 エトキシド、リチウム-tert-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウム  
 10 エトキシド、カルボキシル-tert-ブトキシド等の炭素数1ないし6の金属アル  
 コキシド類、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸  
 ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、例えばトリエチ  
 ルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソブ  
 ロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ  
 15 -コリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロ  
 リジン、N-メチルモルホリン等の3級アミンが用いられる。

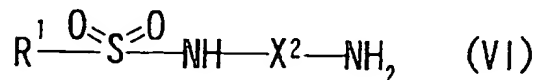
反応は化合物(I V) 1モルに対して化合物(V)を約1ないし約100モル、  
 好ましくは約1ないし約50モルを用いる。

反応温度は約-30℃ないし約250℃、好ましくは約-10℃ないし約20  
 20 0℃である。

反応時間は化合物(I V)又は(V)の種類、溶媒の種類、反応温度等により  
 異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約15分ないし約24時間  
 である。

#### 方法C

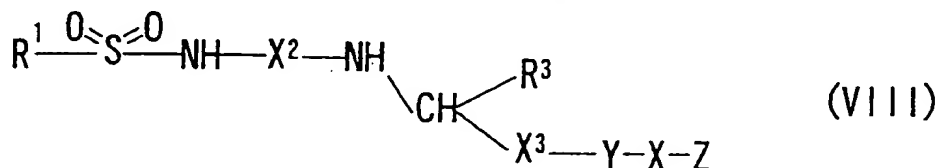
25 式



〔式中、X<sup>2</sup>は置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、他の記号は前記と同  
 意義を示す。〕で表される化合物(V I)又はその塩と式



$R^3-(C=O)-X^3-Y-X-Z$  (V I I) [式中、 $X^3$ は置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、 $R^3$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (V I I) 又はその塩とを還元的アミノ化反応に付して、式



5

[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (V I I I) を製造する。

前記式 (V I I) 中、 $R^3$ で示される置換基を有していてもよい炭化水素基の定義は、 $R^1$ で示された定義がそのまま当てはめられる。

$X^2$ および $X^3$ で示される置換基を有していてもよいアルキレン鎖における置換としては、 $R^1$ で示された置換基の定義がそのまま当てはめられる。

本還元アルキル化反応に用いられる還元剤としては、水素化リチウムアルミニウム、水素化トリメトキシリチウムアルミニウム、水素化トリ-tert-ブトキシリチウムアルミニウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化トリエトキシアルミニウムナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリメトキシホウ素ナトリウム、水素化シアン化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化シアノ化ホウ素リチウム、水素化トリエチルホウ素リチウム等の金属水素錯化合物が好ましく用いられる。また触媒を用いた接触還元法を用いてもよい。かかる触媒としては、パラジウムブラック、パラジウム炭素、パラジウム-シリカゲル、パラジウム-硫酸バリウム等のパラジウム触媒、酸化白金、白金炭素、白金黒等の白金触媒、ロジウム炭素、ロジウムアルミナ等のロジウム触媒、酸化ルテニウム、ルテニウム炭素等のルテニウム触媒、ラネーニッケル等を用い水素雰囲気下に反応が行われる。触媒の使用量は化合物 (V I) 1モルに対して約0.0001~約2モル、好ましくは約0.001~約1モルである。また本接触還元反応は一般に常圧で行われるが、必要により加圧下に行ってもよい。かかる圧力としては通常約1~約150気圧、好ましくは約1~約100気圧である。

この反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。

- このような溶媒としては例えばメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、1er1ーブタノール等のアルコール類、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1er1ーブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールージメチルエーテル等のエーテル類、
- 5 例えはギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸nーブチル等のエステル類、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクレン、1,2ージクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、例えばnーヘキサン、ベンゼン、トルエン等の炭化水素類、例えばホルムアミド、N,Nージメチルホルムアミド、N,Nージメチルアセトアミド等のアミド類のほか、ジメチルスルホキシド、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド等が単独又は混合溶媒として用いられる。
- 10

- また本反応は必要により酸の存在下に行ってもよく、そのような酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、過塩素酸等の鉱酸類、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等のスルホン酸類、ギ酸、酢酸、プロピオン酸等の有機酸が用いられる。こ
- 15 れら酸の使用量は化合物(VI) 1モルに対して約0.01〜約20モル、好ましくは約0.1〜約10モルである。

反応は化合物(VI) 1モルに対して化合物(VII) 約1〜約2モル用いて行われる。

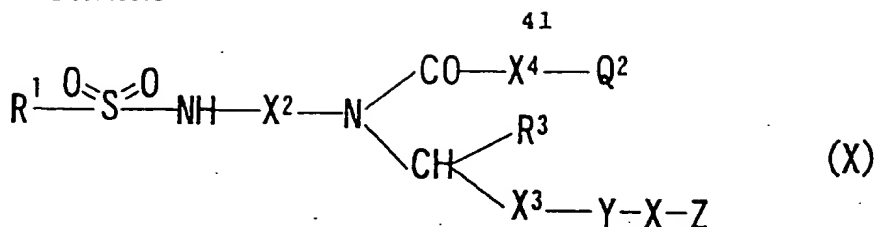
- 反応温度は約−30°〜約150℃、好ましくは約−10°〜約120℃である。
- 20

反応時間は化合物(VI) および(VII) の種類、溶媒の種類、反応温度により異なるが、通常約10分間〜約72時間、好ましくは約15分間〜約48時間である。

化合物(VIII) はさらに、式



- 25 [式中、X<sup>4</sup>は置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、Q<sup>2</sup>はハロゲン原子又は式 R<sup>4</sup>-SO<sub>2</sub>-O- (式中、R<sup>4</sup>はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す) で表される基を、他の記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物(IX) と反応させて、式



[式中の記号は前記と同意義を示す。] で表わされる化合物 (X) を製造する。

前記式中、 $\text{Q}^2$  はハロゲン原子又は  $\text{R}^4 - \text{SO}_2 - \text{O} -$  を示す。

$\text{Q}^2$  で示されるハロゲン原子としては、例えば塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられ、

5   れる。

$\text{R}^4$  はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。 $\text{R}^4$  で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられ、

10   なかでもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどが好ましい。ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられ、これらハロゲン原子は、任意の位置に 1～9 個、好ましくは 1～5 個置換していてもよい。置換基を有していてもよいフェニル基の置換基としては、例えば低級アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基)、低級アルコキシ

15   基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどの  $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基)、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基などが挙げられる。

本法は化合物 (VIII) 又はその塩と遊離酸 (IX) 又はその塩 (無機塩、有機塩等) あるいはその反応性誘導体 (例えば酸ハライド、酸アジド、酸無水物、混合

20   酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等) とを反応させることにより行われる。化合物 (VIII) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸として述べたものとの酸付加塩が挙げられる。

化合物 (IX) に用いられる無機塩としてはアルカリ金属塩 (例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩 (例えばカルシウム塩等) 等が、有機

25   塩としては例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N, N-

- ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩等が用いられる。また酸ハライドとしては例えば酸クロライド、酸ブロマイド等が、混合酸無水物としてはモノC<sub>1-4</sub>アルキル炭酸混合酸無水物（例えば遊離酸（IX）とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、
- 5 モノベンジル炭酸、モノ（p-ニトロベンジル）炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水物）、C<sub>1-6</sub>脂肪族カルボン酸混合酸無水物（例えば遊離酸（IX）と酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物）、C<sub>7-11</sub>芳香族カルボン酸混合酸無水物（例えば遊離酸（IX）と安息香酸、p-トル
- 10 イル酸、p-クロロ安息香酸等との混合酸無水物）、有機スルホン酸混合酸無水物（例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物）等が、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド（例えば遊離酸（IX）とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物はC<sub>1-6</sub>アルキル（例
- 15 えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、オキソ、チオキソ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい）
- 20 等が挙げられる。

- 活性エステルとしては、例えば有機リン酸エステル（例えばジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル等）のほかp-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイ
- 25 ミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステル等が挙げられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物（これらの複素環はC<sub>1-6</sub>アルキル（例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）、C<sub>1-6</sub>アルコ

- キシ（例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等）、ハロゲン原子（例えばフッ素、塩素、臭素等）、 $C_{1-6}$ アルキルチオ（例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等）等で置換されていてもよい] とのエステル [例えば2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアソリルチオールエステル] 等が挙げられる。

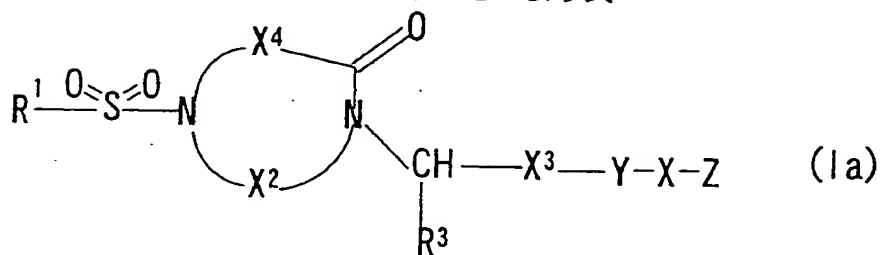
本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基又は縮合剤（例えばカルボジイミド類（DCC、WSC、DIC等）、りん酸誘導体（例えばシアノりん酸ジエチル、DPPA、BOP-Cl等）等）の存在下に行われる。このような溶媒、塩基としては、前記した方法Aで述べた溶媒、塩基がそのまま用いられる。

- 10 反応は化合物（VIII）1モルに対して化合物（IX）約1ないし約5モル、好ましくは約1ないし約2モルである。

反応温度は約 $-50^{\circ}\text{C}$ ないし約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-20^{\circ}\text{C}$ ないし約 $10^{\circ}\text{C}$ である。

- 15 反応時間は化合物（VIII）又は（IX）の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

化合物（X）は閉環反応に付すことにより式



- 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物（Ia）又はその塩を製造することができる。

- 本閉環反応は通常塩基の存在下に行われる。そのような塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、などの水素化アルカリ金属、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カ

- リウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基、メチルリチウム、n-ブチロリチウム、sec-ブチロリチウム、tert-ブチロリチウムなどのリチウム塩、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類が好んで用いられる。

本反応は一般に溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記した方法Aで述べた溶媒がそのまま用いられる。

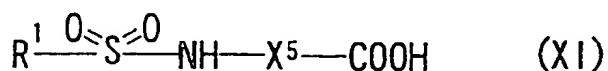
- 10 反応は化合物(I) 1モルに対して塩基約1~約100モル、好ましくは約1~約20モルが用いられるが、場合によっては塩基を溶媒として用いてもよい。

反応温度は約-100℃~約200℃、好ましくは約-78℃~約150℃である。

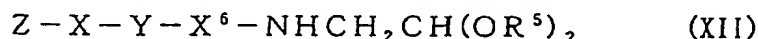
- 15 反応時間は化合物(X)、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間~約200時間、好ましくは約5分間~約100時間である。

#### 方法D

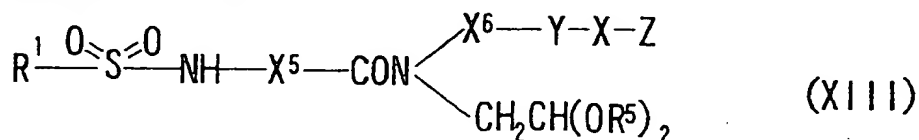
式



- 20 [式中、X<sup>5</sup>は置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、他の記号は前記(1)記載と同意義を示す。]で表される化合物(XI)又はその反応性誘導体と、式



[式中、X<sup>6</sup>は置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、R<sup>5</sup>は低級アルキル基を、他の記号は前記と同意義を示す。]で表わされる化合物(XII)又はその塩とを反応させて、式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XIII) を製造する。

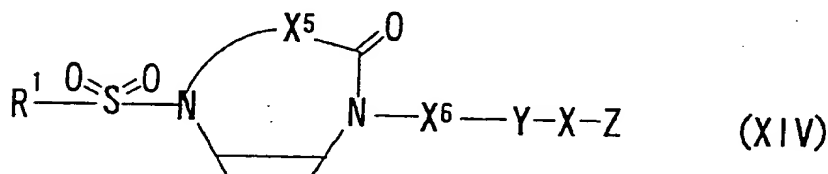
前記式中、 $X^5$ 、 $X^6$ で示される置換基を有していてもよいアルキレン鎖における置換基としては、 $R^1$ における置換基を有していてもよい炭化水素基で説明された置換基がそのまま当てはめられる。

- 5  $R^5$ で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられ、なかでもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどが好ましい。

- 本反応における反応性誘導体、反応条件、反応溶媒、反応時間等は方法Cにおける化合物 (VIII) と化合物 (IX) との反応で説明された反応性誘導体や反応条件等又はそれに準ずる方法によって行われる。

化合物 (XIII) は閉環反応に付して

式



- 15 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (XIV) に変換する。

- 本閉環反応は通常酸の存在下に行われる。このような酸触媒としては、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、安息香酸等のカルボン酸類、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、カンファースルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸等のスルホン酸類、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸等の無機酸類が挙げられる。またポリリン酸、ポリリン酸エステル等を用いても良いが、場合によ
- 20 ってはルイス酸が用いられることもある。このようなルイス酸としては、塩化スズ、塩化亜鉛、塩化アルミニウム、塩化チタニウム、臭化スズ、臭化亜鉛、臭化アルミニウム、臭化チタニウムが用いられる他、フッ化ボロン等も用いられる。

- 反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。この
- 25 ような溶媒としては、方法Aで説明した溶媒がそのまま当てはめられる。

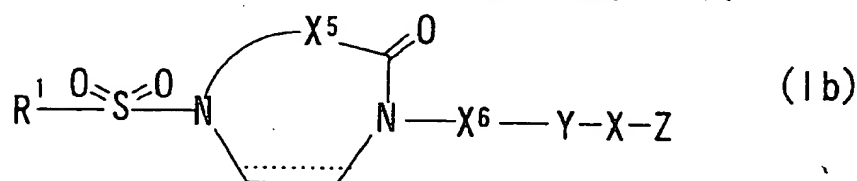
反応は化合物 (XIV) 1 モルに対し酸を約 0.001 モル～約 100 モル、場合

によっては酸を溶媒として用いてもよい。

反応温度は約 $-50^{\circ}\text{C}$ ～約 $200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-30^{\circ}\text{C}$ ～約 $150^{\circ}\text{C}$ である。

- 5 反応時間は化合物 (XIV) 又は酸の種類、溶媒の種類、反応温度等によって異なるが、通常約10分間～約48時間、好ましくは約20分間～約24時間である。

化合物 (XVI) は、所望により二重結合を還元して式



〔式中、破線と実線の組み合わせは一重結合又は二重結合を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (Ib) 又はその塩を製造する。

- 10 本還元反応に用いられる還元剤としては、金属と酸、例えば金属としては、亜鉛、スズ、鉄等、また酸としてはギ酸、酢酸、プロピオン酸等のカルボン酸類、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸等が用いられる他、方法Cで述べた還元法又はそれに準ずる方法が用いられるが、その他に、反応を阻害しない限りいかなる還元法を用いてもよい。

- 15 反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。このような溶媒としては、方法Cで説明した溶媒がそのまま当てはめられる。

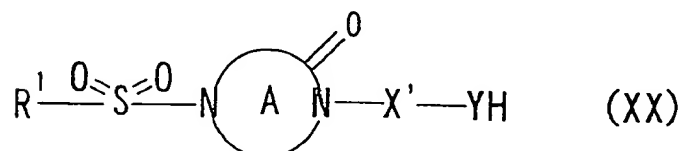
反応は化合物 (XIV) 1モルに対して、還元剤約0.1モル～約100モルである。

反応温度は約 $-30^{\circ}\text{C}$ ～約 $150^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-10^{\circ}\text{C}$ ～約 $120^{\circ}\text{C}$ である。

- 20 反応時間は化合物 (XIV)、還元剤の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約10分間～約72時間、好ましくは約15分間～約48時間である。

#### 方法E

式





〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (X X) 又はその塩と式  $Z-X^7-Q^3$  [式中、 $X^7$  は結合手または置換されていてもよいアルキレン鎖を、 $Q^3$  はハロゲン原子又は式  $R^6-SO_2-O-$  (式中、 $R^6$  はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す) で表される基を、他の記号は前記と同意義を示す。] で表される化合物 (X X I) 又はその塩とを反応させて、化合物 (I) を製造することができる。

前記式中、 $X^7$  で示される置換されていてもよいアルキレン鎖における置換基としては、 $R^1$  における置換基を有していてもよい炭化水素基で説明された置換基がそのまま当てはめられる。

前記式中、 $Q^3$  で示されるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられる。 $R^6$  はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す。 $R^6$  で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-  
15 -ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル等が挙げられ、なかでもメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなどが好ましい。ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等が挙げられ、これらハロゲン原子は、任意の位置に1~9個、好ましくは1~5個置換していてもよい。置換基を有していてもよいフェニル基の置換基としては、例えば低級アル  
20 キル (例、メチル、エチル、プロピル、ブチルなどの  $C_{1-6}$  アルキル基)、低級アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどの  $C_{1-6}$  アルコキシ基)、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基などが挙げられる。

本法は化合物 (X X) 又はその塩と化合物 (X X I) 又はその塩とを反応させることにより、化合物 (I) を製造する。

本反応は通常塩基の存在下に行われる。そのような塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、などの水素化アルカリ金属、例えば水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ金属、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ土類金属、炭酸ナトリウム、

炭酸カリウムなどの炭酸アルカリ金属、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなどの炭酸水素アルカリ金属などの無機塩基、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノン-5-エン、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセンなどの有機塩基、メチルリチウム、n-ブチロリチウム、sec-ブチロリチウム、tert-ブチロリチウムなどのリチウム塩、リチウムジイソプロピルアミド等のリチウムアミド類が好んで用いられる。

本反応は一般に溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記した方法A  
10 で述べた溶媒がそのまま用いられる。

反応は化合物(XX) 1モルに対して化合物(XXI) 約0.8~1.0モル、好ましくは約0.9~5モル、塩基約1~約100モル、好ましくは約1~約20モルが用いられる。

反応温度は約-10℃~約250℃、好ましくは約-5℃~約200℃である。

15 反応時間は化合物(XX)、化合物(XXI)、塩基又は溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間~約200時間、好ましくは約5分間~約100時間である

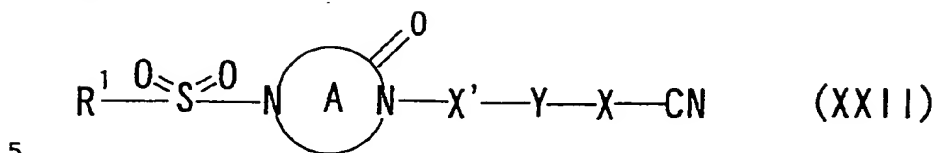
本反応は、場合によって金属触媒を用いることによって反応を促進させることができる。かかる金属触媒としては、例えばパラジウム化合物〔例、パラジウム  
20 アセテート、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジクロロビス(トリエチルホスフィン)パラジウム、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチルなど〕、ニッケル化合物〔例、テトラキス(トリフェニルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリエチルホスフィン)ニッケル、塩化ビス(トリ  
25 フェニルホスフィン)ニッケルなど〕、ロジウム化合物〔例、塩化トリ(トリフェニルホスフィン)ロジウムなど〕などが用いられるが、なかでも、パラジウム化合物が好ましい。これらの触媒の使用量は化合物(XX) 1モルに対して約1~0.00001モル、好ましくは約0.1~0.00001モルである。

また、本反応は封管中で行ってもよい。

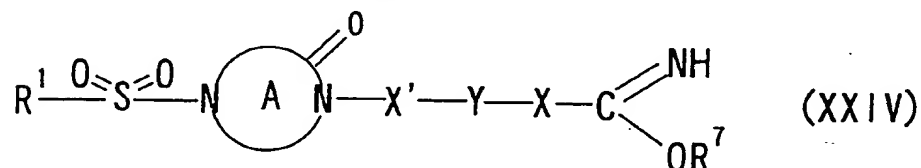
方法F

(化合物(I)において、Zが置換されていてもよいアミノ基である化合物の製造)

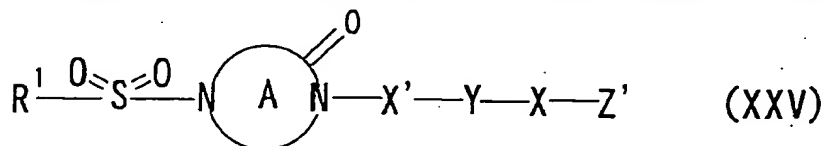
式



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(XXII)又はその塩と式  $R^7OH$ 〔式中、 $R^7$ は低級アルキル基を示す。〕で表される化合物(XXIII)又はその塩とを反応させて、式



- 10 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(XXIV)又はその塩を製造し、次いで化合物(XXIV)又はその塩をアミン類と反応させて、式



〔式中、 $Z'$ は置換されていてもよいアミノ基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物(XXV)又はその塩を製造する。

- 15 前記式中、 $R^7$ で示される低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等の $C_{1-4}$ アルキル基などが挙げられる。

- 化合物(XXII)と化合物(XXIII)との反応は、通常溶媒中で行われる。このような溶媒としては、前記した方法Aで述べた溶媒がそのまま用いられるが、化合物(XXIII)をそのまま溶媒として用いてもよい。
- 20

本反応は、通常酸(例、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸など)および塩基(例、カリウムメトキシド、ナトリウ

ムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-tert-ブトキシドなど)の存在下に行われる。これらの酸および塩基の使用量は触媒量(約0.001モル)から大過剰用いられることもある。

5 反応温度は約-50℃~約150℃、好ましくは約-20℃~約100℃である。

反応時間は化合物(XXII)、酸、塩基の種類又は溶媒の種類によって異なるが、通常約30分間~約240時間、好ましくは約1時間~約120時間である。

10 化合物(XXIV)はアミン類(例、アンモニア;メチルアミン、エチルアミン、プロピルアミンなどの一級アミン;ジメチルアミン、ジエチルアミン、メチルエチルアミン、ジ-n-プロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、1-メチルピペラジンなどの二級アミン;アニリン、N-メチルアニリンなどの芳香族アミンなど)と反応させて化合物(XXV)を製造する。

15 本反応は、通常溶媒中で行われ、このような溶媒としては、反応を妨げない限り、如何なる溶媒を用いてもよいが、前記した方法Aで述べた溶媒が好ましく用いられる。また、アミン類をそのまま溶媒として用いてもよい。

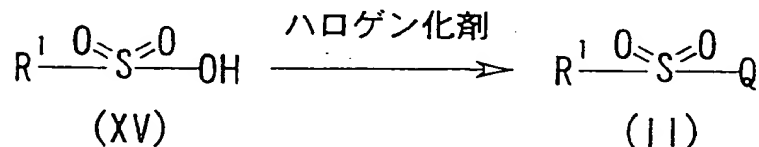
反応温度は通常約-20℃~約200℃、好ましくは約-10℃~約150℃である。

20 反応時間は化合物(XXIV)、アミン、溶媒の種類及び反応温度によって異なるが、通常約30分間~約240時間、好ましくは約1時間~約120時間である。また、本反応は必要に応じて封管中で行ってもよい。

上述の製造方法AないしFにおいて用いられた原料化合物(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)、(IX)、(XI)、(XII)、(XX)および(XXII)は自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

25 a) 化合物(II)の製造法

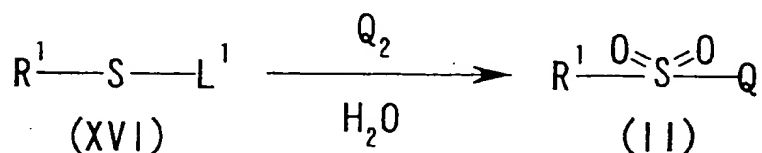
i)



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

- 本法は化合物(XV)又はその塩(無機塩、有機塩等)をハロゲン化することにより行われる。化合物(XV)に用いられる無機塩としては例えば、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩等)が、有機塩としては例えば、トリアルキルアミン塩(例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、1er1ーブチルジメチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩等)、芳香族第3級アミン塩(例えばN,N-ジメチルアミン塩、ピリジン塩、キノリン塩等)が用いられる。またハロゲン化剤としては、例えば三塩化リン、三臭化リン、五塩化リン、ホスホリルクロリド、ホスホリル
- 10 プロミド、チオニルクロリド、チオニルプロミド等が用いられる。反応は化合物(XV)とハロゲン化剤を無溶媒で反応させてもよいが、必要により溶媒を用いてもよい。このような溶媒としては、例えばジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジメトキシエタン等のエーテル類、例えばジクロルメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素、例
- 15 えばベンゼン、トルエン、クロルベンゼン等の芳香族炭化水素、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等のアミド類が単独又は混合溶媒として用いられる。反応は化合物(XV)1モルに対して、ハロゲン化剤約1ないし約100モル、好ましくは約1ないし約50モルである。反応温度は約-30℃ないし約250℃、好ましくは約-20℃ないし約200℃である。反応時間は
- 20 化合物(XV)又はハロゲン化剤の種類、溶媒の種類、反応温度によって異なるが、通常約1分ないし約72時間、好ましくは約10分ないし約24時間である。

ii)



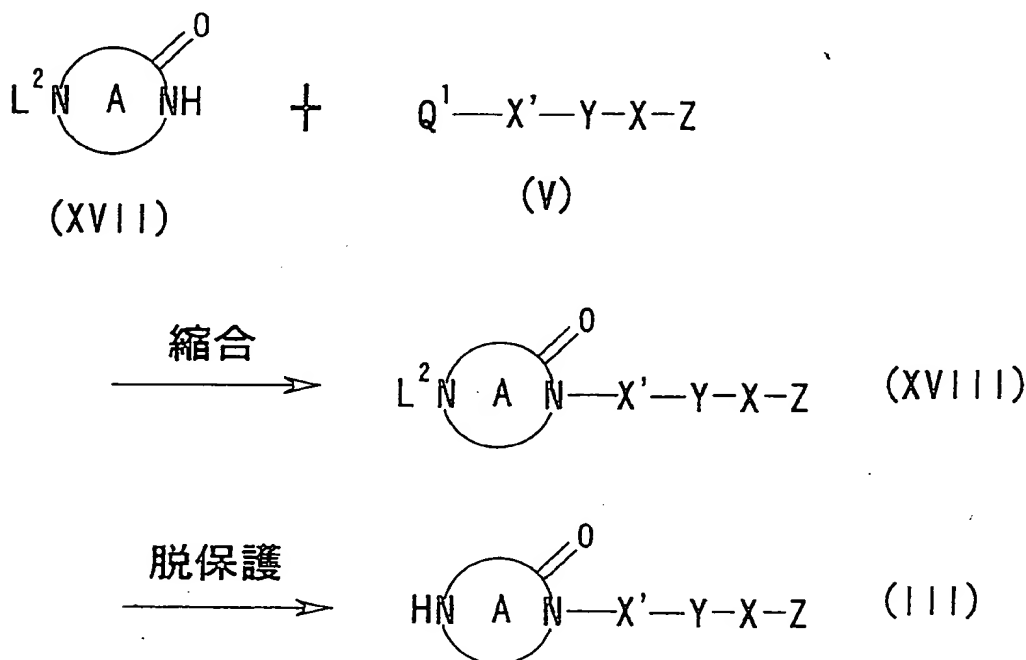
〔式中、L<sup>1</sup>は水素原子又は脱離基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

- 25 本法は化合物(XVI)に水の存在下、塩素又は臭素を反応させて化合物(II)を製造する方法である。L<sup>1</sup>で示される脱離基としては、例えば-CN、-SO<sub>3</sub>Na、-C(=NH)NH<sub>2</sub>等が用いられる。反応は通常溶媒中で行われ、前記し

た方法Cで用いた溶媒が好んで用いられる。反応は化合物(XVI) 1モルに対して塩素又は臭素約1ないし約100モル、好ましくは約1ないし約30モルである。反応温度は約-50℃ないし約180℃、好ましくは約-30℃ないし約120℃である。

- 5 化合物(II)で示された、スルホニルクロリド又はスルホニルブロミドの製造法は公知の方法が多数知られており、前記 i) 又はii) で示した以外にも公知の方法又はそれに準ずる方法によっても化合物(II)を製造することができる。

b) 化合物(III)の製造法



- 10 [式中、L<sup>2</sup>は窒素原子の保護基を、他の記号は前記と同意義を示す。]

前記式(XVII)及び(XVIII)中、L<sup>2</sup>で示される保護基としては、例えばホルミル基、C<sub>1-6</sub>アルキル-カルボニル基(例えばアセチル、エチルカルボニル等)、ベンジル基、tert-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、アリルオキシカルボニル基、フェニルカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アル

- 15 キルオキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル等)、C<sub>7-10</sub>アラルキル-カルボニル基(例えばベンジルカルボニル等)、トリチル基、等が用いられる。これらの基は1ないし3個のハロゲン原子(例えばフッ素、塩素、臭素等)、ニトロ基等で置換されていてもよい。

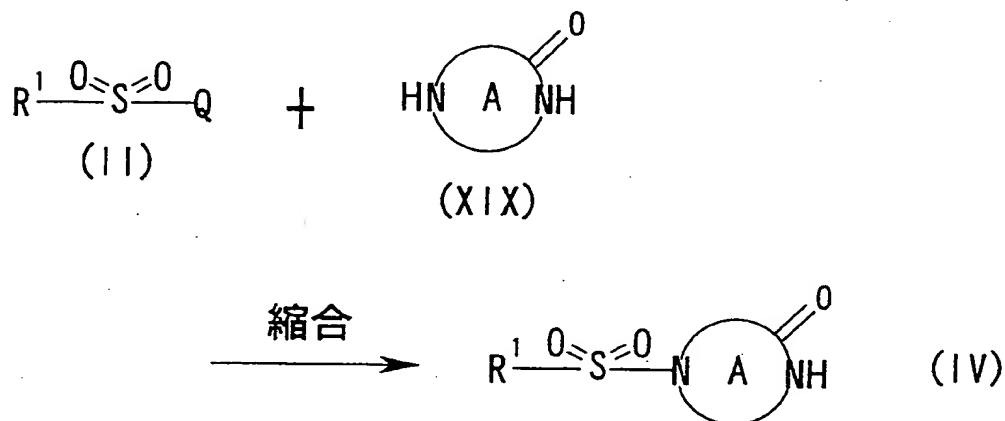
本法ではまず化合物(XV I I)と化合物(V)又はその反応性誘導体を反応させて化合物(XV I I I)を製造する。

本反応における諸条件は方法Bにおいて述べた条件がそのまま当てはめられる。このようにして製造した化合物(XV I I I)は、保護基を除去することにより

5 化合物(III)が製造できる。

これらの保護基の除去方法としては、自体公知又はこれに準じる方法が用いられ、例えば酸、塩基、還元、紫外光、酢酸パラジウム等を使用する方法等が用いられる。

c) 化合物(IV)の製造法



10

[式中の記号は前記と同意義を示す。]

本法は化合物(II)と化合物(XIX)との反応によって化合物(IV)を製造する。本反応は方法Aで述べた方法がそのまま当てはめられる。

化合物(V)、(VI)、(VII)、(IX)、(XI)および(XII)  
 15 は自体公知の方法又はそれに準ずる方法によって製造することができる。

前記本発明の各反応によって化合物が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体又はその他の塩に変換することもできる。

このようにして得られる化合物(I)は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマト  
 20 グラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物(I)の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物(I)に無機酸

又は有機酸を加えることによって製造することができる。

化合物(I)に立体異性体が存在しうる場合、これら個々の異性体及びそれら混合物のいずれも当然本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体を個別に製造することもできる。

- 5      また、化合物(I)又はその塩は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

- 本発明の化合物(I)又はその塩は、低毒性で安全であり、FXaを阻害し、抗凝固作用を有するので、動物とりわけ哺乳動物(例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等)に対して、例えば
- 10      次のような疾患の予防又は治療に有用であり、中でも心房細動による脳梗塞、深部静脈血栓症等の予防又は治療に使用することが好ましい。

脳:

- 心房細動による脳梗塞、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、くも膜下出血後の脳血管攣縮、アルツハイマー病、一過性脳虚血発作(TIA)、混合痴呆、脳血管性
- 15      /多発梗塞痴呆、

心臓:

- 急性心筋梗塞、心筋梗塞後遺症、不安定狭心症、狭心症、ステント留置又はPTCA(経皮的冠動脈内血管形成術)施行及びアテレクトミー等冠動脈インターベンション後の血管再開塞及び狭窄、

- 20      末梢:

深部静脈血栓症、末梢血管疾患、成人性呼吸促迫症候群、慢性腎疾患(例えば糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、IgA腎症等)、糖尿病性の循環障害、疼痛、神経障害、

その他:

- 25      透析による血小板減少、大手術時の血小板減少、動脈硬化、癌転移、全身性炎症反応症候群(SIRS)又は肺炎及び癌患者で発症する汎種性血管内凝固症候群(DIC)、移植時の拒絶反応、移植時の臓器保護又は機能改善、ショック又はDICの進行によって生じる各種臓器不全(例えば肺不全、肝不全、腎不全、心不全等)



本発明の化合物 (I) 又はその塩はそのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、経口的又は非経口的に投与することができる。

化合物 (I) 又はその塩を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、  
5 散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。

本発明製剤中の化合物 (I) 又はその塩の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70重量%である。  
10

化合物 (I) 又はその塩を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、  
15 乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、化合物 (I) 又はその塩を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。  
20

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぶん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

25 結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぶん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン

酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

- 界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、ソ  
5 ルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル 40 等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメ  
チルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート  
80 等が挙げられる。

- 10 更に、化合物 (I) 又はその塩を上記の剤形に製造する場合には、所望により、  
精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘  
稠剤等を適量、適量添加することができる。

- 化合物 (I) 又はその塩を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用  
することができる。その 1 日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投  
15 与経路等によって異なるが、例えば血栓症の患者に経口投与する場合には、成人  
(体重約 60 kg) 1 日当りの投与量は有効成分 (化合物 (I) 又はその塩) として  
約 1 ないし 1000 mg、好ましくは約 3 ないし 300 mg、さら好ましくは約 10  
ないし 200 mg であり、これらを 1 回または 2 ないし 3 回に分けて投与すること  
ができる。

- 20 本発明の化合物 (I) 又はその塩を非経口的に投与する場合は、通常、液剤 (例  
えば注射剤) の形で投与する。その 1 回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投  
与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重 1 kg あた  
り約 0.01 mg ~ 約 100 mg、好ましくは約 0.01 ~ 約 50 mg、より好  
ましくは約 0.01 ~ 約 20 mg を静脈注射により投与するのが好都合である。  
25 注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点  
滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォレシス経皮剤な  
どが含まれる。かかる注射剤は自公知の方法、すなわち、本発明の化合物 (I)  
又はその塩を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによ  
って調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助

- 薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール（例えばエタノール）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート80、HCO-50）など
- 5 と併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、
- 10 フェノールなど）などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

- 本発明の製剤は、適宜、血栓溶解剤（例えばTPA、ヘパリン、ウロキナーゼ等）、アルツハイマー治療薬（例えばアバン、カラン等）、コレステロール治療薬（例えばシンバスタチン、プラバスタチン等のHMG-CoA還元酵素阻害薬
- 15 等）、TG低下薬（例えばクロフィブラート等）、AII拮抗薬（例えばプロブレス等）、抗血小板薬（例えばアスピリン等）、Ca拮抗薬（例えばカルスロット、アムロジピン等）等と併用して、あるいはこれらの医薬成分を適量配合して使用することができる。

## 20 発明を実施するための最良の形態

本発明はさらに下記の参考例、実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

- 参考例、実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC（Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー）による観察下に行なわれた。
- 25 TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク（Merck）社製の60F254を、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60（70ないし230メッシュ）を用いた。NMRス

ベクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてGemini 200型スペクトロメーターで測定し、全 $\delta$ 値をppmで示した。IRスペクトルは島津FTZ R-8200型スペクトロメーターで測定した。混合溶媒において( )内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における%は溶液100

5 ml中のg数を表わす。また参考例、実施例中の記号は次のような意味である。

- s : シングレット (singlet)
- d : ダブルレット (doublet)
- t : トリプレット (triplet)
- q : クワルテット (quartet)
- 10 quint : クウィンテット (quintet)
- ABq : AB型クワルテット (AB type quartet)
- dd : ダブル ダブルレット (double doublet)
- m : マルチプレット (multiplet)
- br : ブロード (broad)
- 15 brs : ブロード シングレット (broad singlet)
- J : カップリング定数 (coupling constant)
- WSC : 水溶性カルボジイミド
- THF : テトラヒドロフラン
- DMF : ジメチルホルムアミド
- 20 DMSO : ジメチルスルホキシド
- Fmoc : 9-フルオレニルメトキシカルボニル
- HOBt : 1-ヒドロキシベンズトリアゾール
- DBU : 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン

#### 実施例

##### 25 参考例1

#### 4-(ナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

2-ピペラジノン (3.00 g) をTHF (30 ml)、DMF (30 ml) に溶解し、トリエチルアミン (5.02 ml) を加えた。氷冷下、ナフタレン-2-スルホニルクロリド (8.16 g) のTHF (30 ml) 溶液を滴下し、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留

物を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、エタノールで順次洗浄し、淡茶色結晶の表題化合物 (7.15 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.33-3.50 (4H, m), 3.79 (2H, s), 6.05 (1H, brs), 7.63-7.80 (3H, m), 7.90-8.07 (3H, m), 8.38 (1H, s).

5 IR (KBr): 1680, 1651, 1342, 1323, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 2

##### 1-(4-シアノベンジル)-4-(ナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

4-(ナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (290 mg) を THF (8 ml), DMF (2 ml) に溶解し、0℃で水素化ナトリウム (60 % in oil, 40 mg) を加えた。20分  
10 間攪拌した後、4-シアノベンジルクロリド (182 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) に付し、無色結晶の表題化合物 (220 mg) を得た。

15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.30-3.42 (4H, m), 3.89 (2H, s), 4.58 (2H, s), 7.24 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.53 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.68-7.80 (3H, m), 7.92-8.04 (3H, m), 8.38 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 2228, 1649, 1346, 1171  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 3

##### 20 4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノン

2-ピペラジノン (3.00 g) とアセトニトリル (50 ml) の混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル (7.20 g) を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、析出した結晶をエーテルで洗浄し、無色結晶の表題化合物 (4.77 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 3.33-3.43 (2H, m), 3.64 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ),  
25 4.09 (2H, s), 6.40-6.70 (1H, br).

IR (KBr): 1696, 1667, 1400, 1341, 1130  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 4

##### 4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン

参考例 2 と同様の方法で、4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノンと4-シ

アノベンジルクロリドを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 3.28 (2H, t,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 3.63 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, s), 4.66 (2H, s), 7.37 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ).  
IR (KBr): 2224, 1690, 1651, 1424, 1341, 1246  $\text{cm}^{-1}$ .

5 参考例 5

1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン塩酸塩

4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン (1.10 g) に4規定塩酸酢酸エチル溶液 (20 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にエタノールを加え結晶化させ、無色結晶の表題化合物 (812 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 3.35-3.55 (4H, m), 3.81 (2H, s), 4.67 (2H, s), 7.51 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.82 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 9.75 (2H, brs).  
IR (KBr): 2928, 2238, 1657, 1491, 1414, 1350  $\text{cm}^{-1}$ .

参考例 6

15 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン  
1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (201 mg)、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (205 mg)、炭酸ナトリウム (254 mg)、酢酸エチル (10 ml)、水 (5 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2) に付し、淡桃色結晶の表題化合物 (239 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.37 (4H, s), 3.87 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.28 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.57 (2H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.58-7.66 (1H, m), 7.78 (1H, dd,  $J=8.5, 1.9\text{Hz}$ ), 7.90-7.98 (3H, m), 8.35 (1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ).  
IR (KBr): 2232, 1651, 1346, 1167, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

25 参考例 7

4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(3-シアノベンジル)-2-ピペラジノン

参考例 2 と同様の方法で、4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノンと3-シアノベンジルクロリドを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 3.28 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.64 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ),

4.18 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.42-7.68 (4H, m).

IR (KBr): 2230, 1705, 1653, 1420, 1342, 1240  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 8

##### 1-(3-シアノベンジル)-2-ピペラジノン塩酸塩

- 5 参考例 5 と同様の方法で、4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(3-シアノベンジル)-2-ピペラジノンを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.37-3.57 (4H, m), 3.81 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.52-7.80 (4H, m), 9.85 (2H, brs).

IR (KBr): 2926, 2230, 1659, 1497, 1429, 1354, 693  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 10 参考例 9

##### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(3-シアノベンジル)-2-ピペラジノン

参考例 6 と同様の方法で、1-(3-シアノベンジル)-2-ピペラジノン塩酸塩と 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリドを用いて淡桃色結晶の表題化合物を得た。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.37 (4H, s), 3.86 (2H, s), 4.56 (2H, s), 7.38-7.49 (3H, m), 7.52-7.65 (2H, m), 7.78 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ), 7.90-7.98 (3H, m), 8.35 (1H, s).

IR (KBr): 2230, 1647, 1350, 1165, 963, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 10

##### 4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(trans-4-シアノシクロヘキサン-1-イルメチル)-2-ピペラジノン

- 20 参考例 2 と同様の方法で、4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノンと trans-4-シアノ-1-メタンスルホニルオキシメチルシクロヘキサンを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98-1.07 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.42-1.86 (5H, m), 2.06-2.22 (2H, m), 2.32-2.49 (1H, m), 3.24-3.37 (4H, m), 3.64 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.08 (2H, s).

IR (KBr): 2238, 1678, 1647, 1426, 1289, 1171  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 11

##### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(trans-4-シアノシクロヘキサン-1-イ

ルメチル)-2-ピペラジノン

4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(trans-4-シアノシクロヘキサン-1-イルメチル)-2-ピペラジノン (386 mg) に4規定塩酸酢酸エチル溶液 (20 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 6-クロロナフタレン-2-スルホン  
5 ルクロリド (313 mg)、炭酸ナトリウム (318 mg)、酢酸エチル (10 ml)、水 (10 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 2) に付し、無色結晶の表題化合物 (574 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.85-1.10 (2H, m), 1.37-1.77 (5H, m), 2.00-2.15 (2H, m),  
10 2.26-2.44 (1H, m), 3.20 (2H, d, J=7.0Hz), 3.39 (4H, s), 3.76 (2H, s), 7.60 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 7.89-7.98 (3H, m), 8.34 (1H, s).

IR (KBr): 2242, 1655, 1451, 1341, 1163, 700 cm<sup>-1</sup>.

## 参考例 1 2

15 4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(5-シアノ-2-チエニルメチル)-2-ピペラジノン  
参考例 2 と同様の方法で、4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノンと5-シアノ-2-チエニルメチルプロミドを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.47 (9H, s), 3.38 (2H, t, J=5.4Hz), 3.65 (2H, t, J=5.4Hz),  
4.14 (2H, s), 4.74 (2H, s), 7.02 (1H, d, J=3.8Hz), 7.50 (1H, d, J=3.8Hz).  
20 IR (KBr): 2218, 1703, 1649, 1425, 1337, 1186 cm<sup>-1</sup>.

## 参考例 1 3

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホンイル)-1-(5-シアノ-2-チエニルメチル)-2-ピペラジノン

参考例 1 1 と同様の方法で、4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(5-シアノ-2-チエ  
25 ニルメチル)-2-ピペラジノンを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.35-3.50 (4H, m), 3.84 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=3.9Hz), 7.42 (1H, d, J=3.9Hz), 7.61 (1H, dd, J=8.9, 1.9Hz), 7.77 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.89-7.97 (3H, m), 8.35 (1H, s).

IR (KBr): 2218, 1663, 1346, 1165, 959, 694 cm<sup>-1</sup>.



## 参考例 1 4

4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノン

- 2-ピペラジノン (10 g)、クロロ炭酸ベンジル (20.5 g)、炭酸ナトリウム (31.8 g)、酢酸エチル (200 ml)、水 (200 ml) の混合物を室温で2時間攪拌した。有機層を  
5 分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後濃縮して得られた結晶をろ取、酢酸エチル-エーテルで洗浄、乾燥して無色結晶の表題化合物 (18.5 g) を得た  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.35-3.47 (2H, m), 3.71 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.17 (2H, s), 6.22-6.42 (1H, br), 7.37 (5H, s).  
IR (KBr): 1711, 1663, 1412, 1337, 1287  $\text{cm}^{-1}$ .

## 10 参考例 1 5

4-ベンジルオキシカルボニル-1-(4-ブロモベンジル)-2-ピペラジノン

- 参考例 2 と同様の方法で、4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノンと4-ブロ  
モベンジルプロミドを用いて無色油状の表題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.26 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 3.67 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.23 (2H,  
15 s), 4.56 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.14 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.35 (5H, s), 7.46  
(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).  
IR (KBr): 1705, 1651, 1489, 1427, 1233, 1124  $\text{cm}^{-1}$ .

## 参考例 1 6

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[4-(4-ピリジル)ベンジル]-2-ピペラジノン

- 20 4-ベンジルオキシカルボニル-1-(4-ブロモベンジル)-2-ピペラジノン (807 mg)、  
4-ピリジルホウ酸 (244 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム  
(69 mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (2 ml)、トルエン (8 ml)、エタノール (2 ml)  
の混合物を一晩加熱還流した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食  
塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグ  
25 ラフィー (酢酸エチル) に付し、無色結晶の表題化合物 (283 mg) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.32 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.27 (2H,  
s), 4.68 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.36 (5H, s), 7.38 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.49  
(2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 7.62 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.67 (2H, d,  $J=6.1\text{Hz}$ ).  
IR (KBr): 1705, 1688, 1644, 1431, 1292, 1244  $\text{cm}^{-1}$ .

## 参考例 17

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジル]-2-ピペラジノン

- 参考例 2 と同様の方法で、4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノンと4-  
5 (tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジルブロミドを用いて淡黄色アモルファス状の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.51 (9H, s), 3.23 (2H, t, J=5.2Hz), 3.63 (2H, t, J=5.3Hz), 4.22 (2H, s), 4.55 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.10-7.40 (10H, m).

IR (KBr): 1707, 1655, 1530, 1235, 1163 cm<sup>-1</sup>.

## 10 参考例 18

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

- 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジル]-2-ピペラジノン (401 mg) をエタノール (15 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (160 mg) を加え、水素気流下 4 時間激しく攪拌した。触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して得られた残留物に 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (261 mg)、炭酸ナトリウム (212 mg)、酢酸エチル (20 ml)、水 (20 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタ  
15 ノール = 10 : 1) に付して淡桃色結晶の表題化合物 (340 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.51 (9H, s), 3.29 (4H, m), 3.84 (2H, s), 4.47 (2H, s), 6.45 (1H, s), 7.07 (2H, d, J=8.6Hz), 7.25 (2H, d, J=8.6Hz), 7.60 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.76 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.88-7.97 (3H, m), 8.33 (1H, d, J=1.4Hz).

- 25 IR (KBr): 1699, 1644, 1534, 1346, 1337, 1240, 1163 cm<sup>-1</sup>.

## 参考例 19

1-(4-アミノベンジル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

1-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ベンジル]-4-(6-クロロナフタレン-2-ス

ルホニル)-2-ピペラジノン (530 mg) に4規定塩酸酢酸エチル溶液 (10 ml) とメタノール (2 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた結晶をろ取、酢酸エチル-エーテルで洗浄、乾燥して表題化合物 (457 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.22-3.45 (4H, m), 3.76 (2H, s), 4.47 (2H, s), 7.21 (4H, s), 7.73 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.87 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 8.18 (1H, d, J=8.6Hz), 8.24-8.33 (2H, m), 8.59 (1H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr): 2934, 1651, 1493, 1348, 1337, 1161, 700 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 20

#### 10 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)エチル]-2-ピペラジノン

参考例 2 と同様の方法で、4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノンと 1-tert-ブトキシカルボニル-4-(2-メタンスルホニルオキシエチル)ピペリジンを用いて油状の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00-1.25 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.30-1.58 (3H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 2.56-2.78 (2H, m), 3.33 (2H, t, J=5.2Hz), 3.38-3.50 (2H, m), 3.71 (2H, t, J=5.3Hz), 3.97-4.20 (2H, m), 4.14 (2H, s), 5.15 (2H, s), 7.26 (5H, s).

IR (KBr): 1694, 1657, 1426, 1236, 1163 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 21

#### 20 1-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)エチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

参考例 18 と同様の方法で、4-ベンジルオキシカルボニル-1-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)エチル]-2-ピペラジノンを用いて淡桃色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93-1.20 (2H, m), 1.26-1.44 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.55-1.70 (2H, m), 2.54-2.64 (2H, m), 3.30-3.42 (2H, m), 3.39 (4H, s), 3.76 (2H, s), 3.94-4.16 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.9, 1.7Hz), 7.90-7.98 (3H, m), 8.36 (1H, s).

IR (KBr): 1690, 1649, 1418, 1339, 1167, 968, 700 cm<sup>-1</sup>.

## 参考例 2 2

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

- 参考例 1 9 と同様の方法で、1-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)エチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノンを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.00-1.50 (5H, m), 1.60-1.80 (2H, m), 2.60-2.88 (2H, m), 3.20-3.43 (8H, m), 3.66 (2H, s), 7.74 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.24-8.33 (2H, m), 8.59 (1H, s).
- 10 IR (KBr): 2936, 1651, 1345, 1163, 700  $\text{cm}^{-1}$ .

## 参考例 2 3

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)メチル]-2-ピペラジノン

- 参考例 2 と同様の方法で、4-ベンジルオキシカルボニル-2-ピペラジノンと 1-tert-ブトキシカルボニル-4-メタンスルホニルオキシメチルピペリジンを用いて油状の表題化合物を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.04-1.41 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.52-1.68 (2H, m), 1.70-2.03 (1H, m), 2.57-2.77 (2H, m), 3.20-3.38 (2H, m), 3.36 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.72 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.02-4.20 (2H, m), 4.16 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.36 (5H, s).
- 20 IR (KBr): 1695, 1661, 1424, 1235, 1167  $\text{cm}^{-1}$ .

## 参考例 2 4

1-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)メチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

- 参考例 1 8 と同様の方法で、4-ベンジルオキシカルボニル-1-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)メチル]-2-ピペラジノンを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.98-1.21 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.38-1.58 (2H, m), 1.60-1.97 (1H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 3.10-3.34 (2H, m), 3.34-3.48 (4H, m),

3.78 (2H, s), 3.95-4.16 (2H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=9.0, 2.0\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ ), 7.90-7.98 (3H, m), 7.36 (1H, s).

IR (KBr): 1678, 1657, 1350, 1167  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 2 5

#### 5 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-ピペリジルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩

参考例 1 9 と同様の方法で、1-[(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)メチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノンを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.10-1.36 (2H, m), 1.48-1.65 (2H, m), 1.68-1.95 (1H, m), 2.57-2.82 (2H, m), 3.06-3.23 (4H, m), 3.36 (4H, s), 3.67 (2H, s), 7.72 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=8.7, 1.9\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.22-8.32 (2H, m), 8.58 (1H, s), 8.43-8.95 (2H, br).

IR (KBr): 2924, 1649, 1345, 1173, 961, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 15 参考例 2 6

#### 4-ベンジルオキシカルボニル-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-2-オン

N-ベンジルオキシカルボニルグリシン (10.5 g)、2,2-ジエトキシエチルアミン (7.33 g) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に、WSC 塩酸塩 (10.5 g) を氷冷下に加え室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと希塩酸を加え、  
20 有機層を分液した。飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後濃縮した。残留物にp-トルエンスルホン酸 (951 mg)、トルエン (150 ml) を加え、30分間加熱還流した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後濃縮した。得られた結晶をろ取りエーテルで洗浄、乾燥して無色結晶の表題化合物 (7.37 g) を得た。

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.30 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.50-5.68 (1H, m), 6.29-6.48 (1H, m), 7.38 (5H, s), 7.50-8.00 (1H, br).

IR (KBr): 1698, 1649, 1410, 1321, 1107, 957, 760  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例 2 7

#### 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シ

クロヘキサン-1-イルメチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-2-オン

- (trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-イルメタノール (803 mg) とメタンスルホニルクロリド (0.298 ml) とから調整した trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-1-メタンスルホニルオキシシクロヘキサンを、
- 5 4-ベンジルオキシカルボニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-2-オン (813 mg) のDMF (30 ml) 溶液に加えた。炭酸カリウム (967 mg)、ヨウ化カリウム (291 mg) を加え、60℃で一日、100℃で一日攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル =
- 10 1 : 1) に付し、アモルファス状の表題化合物 (422 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.97-1.14 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.54-1.88 (3H, m), 1.90-2.10 (2H, m), 3.26-3.50 (1H, m), 3.31 (2H, d, J=7.0Hz), 4.30 (2H, s), 4.26-4.44 (1H, m), 5.21 (2H, s), 5.36-5.58 (1H, m), 6.26-6.47 (1H, m), 7.36 (5H, s).

- 15 IR (KBr): 1709, 1686, 1402, 1171 cm<sup>-1</sup>.

参考例 28

1-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-イルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

- 参考例 18 と同様の方法で、4-ベンジルオキシカルボニル-1-[trans-4-(tert-ブ
- 20 トキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-イルメチル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-2-オンを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.85-1.13 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.48-1.70 (3H, m), 1.85-2.05 (2H, m), 3.16 (2H, d, J=7.0Hz), 3.20-3.46 (5H, m), 3.77 (2H, s), 4.24-4.40 (1H, m), 7.60 (1H, dd, J=8.9, 1.9Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz),
- 25 7.89-7.98 (3H, m), 8.35 (1H, s).

IR (KBr): 1678, 1644, 1508, 1346, 1159 cm<sup>-1</sup>.

参考例 29

1-(trans-4-アミノシクロヘキサン-1-イルメチル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

参考例 19 と同様の方法で、1-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサン-1-イルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノンをを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.75-1.05 (2H, m), 1.05-1.34 (2H, m), 1.35-1.63 (3H, m), 1.78-1.94 (2H, m), 2.70-3.00 (1H, m), 3.08 (2H, d, J=6.4Hz), 3.38-3.42 (4H, m), 3.65 (2H, s), 7.72 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.88 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.86-8.02 (3H, m), 8.18 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.32 (2H, m), 8.58 (1H, s).  
IR (KBr): 2934, 1649, 1345, 1163, 700 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 30

#### 10 2,2-ジメトキシエチル[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]アミン

2,2-ジメトキシエチルアミン (526 mg) と 4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒド (861 mg) のメタノール (25 ml) 溶液に酢酸 (600 mg) を加え室温で 1 時間攪拌した。つづいて氷冷下トリアセトキシホウ素化ナトリウム (1.59 g) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮して無色油状物の表題化合物 (1.21 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.76 (2H, d, J=5.6Hz), 3.39 (6H, s), 3.86 (2H, s), 4.50 (1H, t, J=5.6Hz), 7.20 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.34 (2H, d, J=8.8Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8Hz), 7.84 (1H, s).

#### 20 実施例 1

1-(4-アミジノベンジル)-4-(ナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩  
1-(4-シアノベンジル)-4-(ナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (405 mg) にエタノール (1 ml)、4 規定塩酸/ジオキサン溶液 (7 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。溶媒を濃縮後、12%アンモニアメタノール溶液 (5 ml) を加え、室温で 4 日間攪拌した。溶媒を濃縮後、CHP20カラムクロマトグラフィー (水:アセトニトリル:1 規定塩酸=70:30:1) にて精製し、無色アモルファス状の表題化合物 (207 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.20-3.60 (4H, m), 3.81 (2H, s), 4.57 (2H, s), 7.35 (2H, d, J=8.3Hz), 7.65-7.90 (5H, m), 8.05-8.28 (3H, m), 8.54 (1H, s), 9.14 (2H,

brs), 9.33 (2H, brs).

IR (KBr): 3058, 1676, 1647, 1493, 1346, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

## 実施例 2

1-(4-アミノベンジル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノ

### 5 ン塩酸塩

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン  
(220 mg) のジオキサン/エタノール (9/1) 溶液 (10 ml) に氷冷下塩化水素ガ  
スを 2 分間吹き込み、室温で一晩放置した。溶媒を濃縮後、15%アンモニアエタ  
ノール溶液 (5 ml) を加え、60℃で 2 時間攪拌した。溶媒を濃縮後、CHP20カラ  
10 ムクロマトグラフィー (水:アセトニトリル:1 規定塩酸=70:30:1) にて精製し、  
エタノール-酢酸エチルから結晶化させて無色結晶の表題化合物 (173 mg) を得  
た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.20-3.50 (4H, m), 3.81 (2H, s), 4.56 (2H, s), 7.35 (2H,  
d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.68 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=9.0, 2.2\text{Hz}$ ), 7.89 (1H,  
15 dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.24-8.32 (2H, m), 8.59 (1H, s),  
9.02 (2H, brs), 9.30 (2H, brs).

IR (KBr): 3052, 1678, 1636, 1493, 1352, 1163, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

## 実施例 3

1-(3-アミノベンジル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノ

### 20 ン塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-シアノベ  
ンジル)-2-ピペラジノンのかわりに 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-  
(3-シアノベンジル)-2-ピペラジノンを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.30-3.50 (4H, m), 3.79 (2H, s), 4.54 (2H, s), 7.47 (2H,  
25 d,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, s), 7.64-7.71 (1H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{Hz}$ ),  
7.89 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.25-8.33 (2H, m), 8.60  
(1H, s), 9.16 (2H, brs), 9.38 (2H, brs).

IR (KBr): 3144, 1682, 1645, 1352, 1171, 774, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

## 実施例 4



1-(trans-4-アミノシクロヘキサン-1-イルメチル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

- 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(trans-4-シアノシクロヘキサン-1-イルメチル)-2-ピペラジノン (312 mg) に 28%塩酸ジオキサン/エタノール (9/1) 溶液 (10 ml) を加え室温で6時間放置した。溶媒を濃縮後、15%アンモニアエタノール溶液 (10 ml) を加え一晩攪拌した。溶媒を濃縮後、CHP20カラムクロマトグラフィー (水:アセトニトリル:1規定塩酸=70:30:1) にて精製し、無色アモルファス状の表題化合物 (350 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.70-0.95 (2H, m), 1.25-1.75 (7H, m), 2.20-2.39 (1H, m), 3.08 (2H, d, J=6.6Hz), 3.3-3.4 (4H, m), 3.70 (2H, s), 7.72 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23-8.32 (2H, m), 8.60 (3H, brs), 8.78 (2H, brs).

IR (KBr): 3077, 1682, 1644, 1346, 1163, 698 cm<sup>-1</sup>.

実施例 5

- 15 1-(5-アミノ-2-チエニルメチル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

- 実施例 4 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(trans-4-シアノシクロヘキサン-1-イルメチル)-2-ピペラジノンのかわりに 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(5-シアノ-2-チエニルメチル)-2-ピペラジノンを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.39 (4H, s), 3.75 (2H, s), 4.68 (2H, s), 7.18 (1H, d, J=3.8Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.8, 1.2Hz), 7.83-7.90 (2H, m), 8.15 (1H, d, J=8.8Hz), 8.21-8.30 (2H, m), 8.57 (1H, s), 8.95 (2H, brs), 9.26 (2H, brs).

IR (KBr): 3005, 1659, 1636, 1499, 1350, 1167, 696 cm<sup>-1</sup>.

- 25 実施例 6

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(N-メチルアミノ)ベンジル]-2-ピペラジノン塩酸塩

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン (440 mg) に 28%塩酸ジオキサン/エタノール (9/1) 溶液 (10 ml) を加え室

温で一晩放置した。溶媒を濃縮後、40%メチルアミンメタノール溶液 (10 ml) を加え7時間攪拌した。溶媒を濃縮後、CHP20カラムクロマトグラフィー (水:アセトニトリル:1 規定塩酸=70:30:1) にて精製し、淡黄色アモルファス状の表題化合物 (173 mg) を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.02 (3H, d, J=4.6Hz), 3.20-3.55 (4H, m), 3.84 (2H, s), 4.55 (2H, s), 7.31 (2H, d, J=8.2Hz), 7.65 (2H, d, J=8.2Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.88 (1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.24-8.32 (2H, m), 8.60 (1H, s), 9.05 (1H, brs), 9.51 (1H, brs), 9.96 (1H, d, J=1.6Hz).

10 実施例7

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(モルホリノイミノメチル)ベンジル]-2-ピペラジノン塩酸塩

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン (440 mg) に 28%塩酸ジオキサノール/エタノール (9/1) 溶液 (10 ml) を加え室

- 15 温で5時間放置した。溶媒を濃縮後、10%モルホリンエタノール溶液 (10 ml) を加え3日間攪拌した。溶媒を濃縮後、CHP20カラムクロマトグラフィー (水:アセトニトリル:1 規定塩酸=70:30:1) にて精製し、無色アモルファス状の表題化合物 (427 mg) を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.20-3.50 (6H, m), 3.55-3.68 (2H, m), 3.70-3.95 (6H, m), 7.35 (2H, d, J=8.3Hz), 7.47 (2H, d, J=8.3Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.7, 2.1Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.7, 1.7Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.25-8.32 (2H, m), 8.60 (1H, s), 9.40 (1H, brs), 9.53 (1H, brs).

IR (KBr): 3021, 1655, 1613, 1346, 1163, 1115, 698 cm<sup>-1</sup>.

実施例8

- 25 1-[4-(N-アミノアミジノ)ベンジル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン (220 mg) に 28%塩酸ジオキサノール/エタノール (9/1) 溶液 (10 ml) を加え室温で7時間放置した。溶媒を濃縮後、包水ヒドラジン (125 mg) のエタノール (10

ml) 溶液を加え一晩攪拌した。溶媒を濃縮後、CHP20カラムクロマトグラフィー (水:アセトニトリル:1 規定塩酸=70:30:1)、続いてLH20 (メタノール) にて精製し、無色アモルファス状の表題化合物 (100 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.20-3.60 (4H, m), 3.82 (2H, s), 4.57 (2H, s), 7.36 (2H, d, J=8.3Hz), 7.63 (2H, d, J=8.3Hz), 7.76 (1H, dd, J=8.8, 2.1Hz), 7.91 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 8.21 (1H, d, J=8.8Hz), 8.28-8.34 (2H, m), 8.62 (1H, s).  
IR (KBr): 3065, 1647, 1346, 1163, 698 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 9

#### 10 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(N-ヒドロキシアミジノ)ベンジル]-2-ピペラジノン

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン (440 mg)、ヒドロキシルアミン塩酸塩 (347 mg)、炭酸水素ナトリウム (420 mg)、80%エタノール (30 ml) の混合物を2時間加熱還流した。エタノールを留去し、析出した結晶を水、エタノール、酢酸エチルで洗浄後乾燥して無色結晶の表題化合物 (353 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.20-3.45 (4H, m), 3.77 (2H, s), 4.47 (2H, s), 5.72 (2H, s), 7.14 (2H, d, J=8.3Hz), 7.57 (2H, d, J=8.3Hz), 7.71 (1H, dd, J=8.9, 2.1Hz), 7.86 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 8.20-8.30 (2H, m), 8.57 (1H, s), 9.60 (1H, s).  
IR (KBr): 3243, 1634, 1348, 1171, 696 cm<sup>-1</sup>.

#### 20 実施例 10

#### 1-[4-(N-アセトイミドイルアミノ)ベンジル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

1-(4-アミノベンジル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (233 mg) のメタノール (20 ml) 溶液にエチルアセトイミダート塩酸塩 (618 mg)、トリエチルアミン (0.836 ml) を加え室温で一晩攪拌した。溶媒を濃縮後、CHP20カラムクロマトグラフィー (水:アセトニトリル:1 規定塩酸=70:30:1) にて精製し、淡黄色アモルファス状の表題化合物 (134 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.33 (3H, s), 3.20-3.60 (4H, m), 3.79 (2H, s), 4.51 (2H, s), 7.15 (2H, d, J=8.6Hz), 7.26 (2H, d, J=8.6Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz),

7.88 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.25-8.31 (2H, m), 8.47 (1H, brs), 8.59 (1H, s), 9.50 (1H, brs).

IR (KBr): 3044, 1632, 1348, 1161, 696, 583  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 1 1

5 1-[2-(1-アミノ-4-ピペリジル)エチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[2-(4-ピペリジル)エチル]-2-ピペラジノン塩酸塩 (118 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に S-メチルイソチオウレア 1/2硫酸塩 (315 mg)、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (482 mg) を加え室温で3日間攪拌した。溶媒を濃縮後、CHP20カラムクロマトグラフィー (水: アセトニトリル: 1 規定塩酸=70:30:1)、続いてLH20 (メタノール) にて精製し、無色アモルファス状の表題化合物 (66 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.80-1.50 (5H, m), 1.55-1.72 (2H, m), 2.77-2.95 (2H, m), 3.17-3.50 (6H, m), 3.67 (2H, s), 3.70-3.84 (2H, m), 7.37 (4H, brs), 7.73 (1H, dd,  $J=8.9, 2.1\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.24-8.33 (2H, m), 8.59 (1H, s).

IR (KBr): 3152, 1649, 1346, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 1 2

20 1-[(1-アセトイミドイル-4-ピペリジル)メチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 1 0 と同様の方法で、1-(4-アミノベンジル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩のかわりに 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-ピペリジルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩を用いて、無色アモルファス状の表題化合物を得た。

25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.00-1.25 (2H, m), 1.41-1.68 (2H, m), 1.75-2.02 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.84-3.12 (2H, m), 3.15 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.37 (4H, brs), 3.68 (2H, s), 3.68-3.83 (1H, m), 3.95-4.10 (1H, m), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ), 8.19 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.25-8.33 (2H, m), 8.60 (1H, s), 8.61 (1H, brs), 9.19 (1H, brs).

IR (KBr): 3067, 1642, 1346, 1163, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 13

#### 1-[(1-アミノ-4-ピペリジル)メチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

- 5 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-ピペリジルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (230 mg) のDMF (10 ml) 溶液に S-メチルイソチオウレア1/2硫酸塩 (348 mg)、トリエチルアミン (0.418 ml)、水 (2 ml) を加え 50℃で一晩攪拌した。S-メチルイソチオウレア1/2硫酸塩 (348 mg)、トリエチルアミン (0.418 ml) を追加し 50℃で更に一晩攪拌した。溶媒を濃縮後、CHP20カラムクロマトグラフィー (水: アセトニトリル: 1 規定塩酸=70:30:1) にて精製し、無色アモルファス状の表題化合物 (160 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.90-1.15 (2H, m), 1.43-1.60 (2H, m), 1.70-1.92 (1H, m), 2.76-2.94 (2H, m), 3.14 (2H, d, J=7.4Hz), 3.37 (4H, brs), 3.67 (2H, s), 3.69-3.84 (2H, m), 7.37 (4H, brs), 7.73 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.24-8.33 (2H, m), 8.60 (1H, s).  
15 IR (KBr): 3098, 1638, 1613, 1352, 1171, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 14

#### 1-[trans-4-(N-アセトイミドイルアミノ)シクロヘキサン-1-イルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

- 20 実施例 10 と同様の方法で、1-(4-アミノベンジル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩のかわりに 1-(trans-4-アミノシクロヘキサン-1-イルメチル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩を用いて、淡黄色アモルファス状の表題化合物を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.77-1.23 (4H, m), 1.37-1.57 (3H, m), 1.66-1.81 (2H, m), 2.12 (3H, s), 3.08 (2H, d, J=7.0Hz), 3.30-3.45 (5H, m), 3.69 (2H, s), 7.73 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.89 (1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 8.18 (1H, d, J=8.8Hz), 8.24-8.33 (2H, m), 8.60 (2H, brs), 9.07 (1H, brs), 9.34 (1H, d, J=7.8Hz).  
25

IR (KBr): 3058, 1640, 1346, 1163, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

## 実施例 1 5

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン

- 4-(ベンジルオキシカルボニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン-2-オン (3.48 g) を THF (100 ml)、DMF (100 ml) に溶解し、室温で油性水素化ナトリウム (270 mg) を加えた。30 分間攪拌した後、1-(4-ピリジル)-4-メチルスルホニルオキシメチルピペリジン (2.70 g) を加え、60℃で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にエーテルを加え希塩酸で抽出した。抽出水溶液を水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、10% 炭酸ナトリウム水を加え酢酸エチル-THF で抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮した。残留物をエタノール (100 ml) に溶解し、10% パラジウム炭素 (1.00 g) を加え、水素気流下 3 時間激しく攪拌した。触媒を除去し、溶媒を減圧留去した。残留物に炭酸カリウム (1.38 g)、酢酸エチル (30 ml)、水 (30 ml) を加えた後、氷冷下で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (2.61 g) の THF (30 ml) 溶液を滴下した。室温で 1 時間攪拌した後有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮した。得られた残渣をエタノールから結晶化して、無色結晶の表題化合物 (1.80 g) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13-1.37 (2H, m), 1.52-1.70 (2H, m), 1.78-2.02 (1H, m), 2.67-2.83 (2H, m), 3.24 (2H, d, J=7.2Hz), 3.43 (4H, s), 3.73-3.88 (2H, m), 3.80 (2H, s), 6.60 (2H, d, J=6.5Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.81 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.92-7.99 (3H, m), 8.24 (2H, d, J=6.5Hz), 8.36 (1H, s). IR (KBr): 1655, 1599, 1345, 1159, 696, 586 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 1 6

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

- 実施例 1 5 で得られた 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン (500 mg) にエタノール、4 規定塩酸酢酸エチル溶液を加え溶解させた後、減圧濃縮した。残渣をエタノールから結晶化して無色結晶の表題化合物 (414 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.90-1.17 (2H, m), 1.46-1.62 (2H, m), 1.82-2.03 (1H,

m), 2.90-3.10 (2H, m), 3.09 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.37 (4H, s), 3.69 (2H, s), 4.00-4.17 (2H, m), 7.12 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=8.5, 1.7\text{Hz}$ ), 8.13-8.32 (5H, m), 8.60 (1H, s).

IR (KBr): 2575, 1647, 1545, 1346, 1167  $\text{cm}^{-1}$ .

## 5 実施例 17

### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン

- N-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)エチレンジアミン塩酸塩 (321 mg) と 4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒド (172 mg) のメタノール (10 ml) 溶液に酢酸 (300 mg) を加え室温で1時間攪拌した。つづいて氷冷下トリアセトキシ水素化ホウ素化ナトリウム (318 mg) を加え室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥した溶液に、トリエチルアミン (700 mg) を加え、つづいて塩化クロロアセチル (300 mg) を加え室温で30分攪拌した。反応液を重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣を DMF (20 ml) に溶解させ、炭酸カリウム (150 mg) を加えて90℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、酢酸エチルから再結晶して無色結晶の表題化合物 (177 mg) を得た。
- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.37 (4H, s), 3.87 (2H, s), 4.58 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.29 (4H, s), 7.60 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.74-7.83 (2H, m), 7.89-7.97 (3H, m), 8.35 (1H, s).
- IR (KBr): 1665, 1520, 1487, 1337, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

## 実施例 18

### 4-[(E)-2-(4-クロロフェニル)エテニルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 15 と同様の方法で 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリドのかわりに (E)-2-(4-クロロフェニル)エテニルスルホニルクロリドを用いて得られた 4-[(E)-2-(4-クロロフェニル)エテニルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンに、エタノール、4 規定塩酸酢酸エチル溶液を加え

溶解させた。減圧濃縮して得られた残渣をエーテルで処理し、無色アモルファス状の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.02-1.25 (2H, m), 1.62-1.78 (2H, m), 1.95-2.18 (1H, m), 2.99-3.18 (2H, m), 3.24 (2H, d, J=7.2Hz), 3.45 (4H, s), 3.79 (2H, s),  
5 4.08-4.24 (2H, m), 7.15 (2H, d, J=7.6Hz), 7.44 (1H, d, J=15.6Hz), 7.52 (1H, d, J=15.6Hz), 7.55 (2H, d, J=8.6Hz), 7.82 (2H, d, J=8.6Hz), 8.20 (2H, d, J=7.6Hz).

IR (KBr): 2930, 1644, 1547, 1346, 1155 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 19

#### 10 1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2- ピペラジノン塩酸塩

実施例 15 と同様の方法で6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリドのかわりに 4-ビニルフェニルスルホニルクロリドを用いて得られた 1-[1-(4-ピリジル)-  
4-ピペリジルメチル]-4-(4-ビニルフェニルスルホニル)-2-ピペラジノンに、エタ  
15 ノール、4 規定塩酸酢酸エチル溶液を加え溶解させた。減圧濃縮して得られた残渣をエタノールから結晶化して無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.97-1.20 (2H, m), 1.52-1.68 (2H, m), 1.85-2.09 (1H, m), 2.98-3.15 (2H, m), 3.17 (2H, d, J=7.2Hz), 3.35 (4H, s), 3.62 (2H, s),  
4.08-4.26 (2H, m), 5.51 (1H, d, J=11.0Hz), 6.08 (1H, d, J=17.6Hz), 6.88 (1H, dd, J=17.6, 11.0Hz), 7.15 (2H, d, J=7.6Hz), 7.73-7.84 (4H, m), 8.20 (2H, d, J=7.6Hz).

IR (KBr): 2917, 1651, 1530, 1345, 1161 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 31

#### 25 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イ ルメチル]-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン

4-ヒドロキシピペリジン (30 g)、4-クロロピリジン塩酸塩 (45 g)、炭酸水素ナトリウム (60 g) およびイソアミルアルコール (300 ml) の混合物を 60 時間還流させた。反応液を冷却後不溶物をろ過で除き、ろ液を濃縮して得られた結晶をエーテルで洗浄後乾燥して 4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン (18 g) を



得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61 (2H, m), 1.96 (2H, m), 3.11 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.95 (1H, m), 6.66 (2H, d, J=6.6Hz), 8.23 (2H, d, J=6.6Hz).

5    ピリジニウムクロクロメート (24.1 g) および酢酸ナトリウム (18.3 g) のジクロロメタン (500 ml) 懸濁液に 4-ヒドロキシピペリジン (9.7 g) を少しずつ加え室温で5時間攪拌した。反応液に1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて不溶物を溶解させ、分液後水層からジクロロメタンで抽出し、合わせたジクロロメタン溶液を食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮してトルエンより結晶化させて無色結晶の1-(4-ピリジル)-4-ピペリジノン (9.0 g) を得た。

10   <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.57 (4H, t, J=6.0Hz), 3.75 (4H, t, J=6.0Hz), 6.72 (2H, d, J=6.2Hz), 8.33 (2H, d, J=6.2Hz).

水素化ナトリウム油性 (2.35 g) のジメチルスルホキシド (100 ml) 懸濁液に氷冷下ヨウ化トリメチルスルホキシニウム (13.5 g) を少しずつ加え室温で30分間攪拌し均一溶液を得た。反応液に1-(4-ピリジル)-4-ピペリジノン (9.0 g)  
15   のジメチルスルホキシド (20 ml) 溶液を氷冷下滴下し室温で2時間攪拌した。次いで反応液に4-ベンジルオキシカルボニル-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン (11.8 g)、カリウム t-ブトキシド (1.7 g) および t-ブタノール (200 ml) を加え80℃で1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣に水を加えてジクロロメタンで抽出し、食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲル  
20   カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール=20:1) にて精製して無色アモルファス状の表題化合物 (6.93 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.50-1.70 (4H, m), 3.31 (2H, m), 3.56 (2H, s), 3.67 (2H, m), 4.36 (2H, s), 5.22 (2H, s), 5.59 (1H, m), 6.39 (1H, m), 6.66 (2H, d, J=6.6Hz), 7.38 (5H, s), 8.23 (2H, d, J=6.6Hz).

25   参考例32

1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン (6.93 g) のメタノール

(100 ml) 溶液に 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (4 ml)、10%パラジウム炭素 (2.0 g) を加え水素雰囲気下室温で 15 時間攪拌した。ろ過により触媒を除去し、ろ液を濃縮後減圧下乾燥して無色シロップ状の表題化合物 (5.39 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.55-1.90 (4H, m), 3.00-3.65 (10H, m), 3.91 (2H, m), 6.60 (2H, d, J=7.6Hz), 8.09 (2H, d, J=7.6Hz).

#### 実施例 20

##### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン

1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩 (1.0 g)、トリエチルアミン (928 mg) のジクロロメタン (30 ml) 混合溶液に、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (800 mg) を少しずつ加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール=10:1) にて精製して無色固体の表題化合物 (1.32 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-1.65 (4H, m), 3.26 (2H, m), 3.39 (2H, s), 3.41 (2H, m), 3.52-3.68 (4H, m), 3.85 (2H, s), 6.62 (2H, d, J=6.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=1.4, 8.8Hz), 7.90-7.98 (3H, m), 8.19 (2H, d, J=6.6Hz), 8.37 (1H, s).

IR (KBr): 1651, 1601, 1346, 1165 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 21

##### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (500 mg) の酢酸エチル (30 ml) 溶液に、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (0.5 ml) を加えて生じた沈澱物をろ取し、酢酸エチルで洗浄後乾燥して無色固体の表題化合物 (433 mg) を得た。

#### 実施例 22

##### 4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリ

ジン-4-イル]-2-ピペラジノン

実施例 20 と同様に 1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩 (127 mg) と 6-ブロモナフタレン-2-スルホニルクロリド (119 mg) より無色固体の表題化合物 (110 mg) を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-1.75 (4H, m), 3.18-3.80 (10H, m), 3.85 (2H, s), 6.62 (2H, d, J=6.8Hz), 7.75 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.88 (1H, d, J=8.8Hz), 7.94 (1H, d, J=8.8Hz), 8.14 (1H, s), 8.19 (2H, d, J=6.8Hz), 8.35 (1H, s).

IR (KBr): 1651, 1601, 1514, 1346, 1165 cm<sup>-1</sup>.

## 10 実施例 23

1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 20 と同様に 1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩 (750 mg) と 4-ビニルベンゼンスルホニルクロリド

- 15 (512 mg) より無色固体の表題化合物 (714 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45-1.65 (4H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.50-3.70 (4H, m), 3.79 (2H, s), 5.50 (1H, d, J=11.0Hz), 5.93 (1H, d, J=17.6Hz), 6.64 (2H, d, J=6.6Hz), 6.78 (1H, dd, J=11.0, 17.6Hz), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 7.76 (2H, d, J=8.6Hz), 8.22 (2H, d, J=6.6Hz).

## 20 実施例 24

1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 21 と同様に 1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノン (710 mg) を塩酸で処理

- 25 して無色固体の表題化合物 (670 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.46 (4H, m), 3.20-3.45 (6H, m), 3.56 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.88 (2H, m), 4.87 (1H, s), 5.49 (1H, d, J=10.6Hz), 6.07 (1H, d, J=17.6Hz), 6.87 (1H, dd, J=10.6, 17.6Hz), 7.12 (2H, d, J=7.4Hz), 7.77 (4H, s), 8.17 (2H, d, J=7.4Hz).

## 実施例 25

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (1.0 g) およびトリエチルアミン (991 mg) のジクロロメタン (30 ml) 溶液に、氷冷下 7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニルクロリド (900 mg) を少しづつ加え室温で1時間攪拌した。反応液を水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、メタノールより結晶化させて無色結晶の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]-4-(7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (400 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 1.40-1.65 (4H, m), 3.12 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.57 (2H, m), 3.70-3.90 (4H, m), 4.06 (2H, s), 7.50 (1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.60 (1H, d, J=1.8Hz), 8.16 (1H, d, J=8.4Hz), 8.67 (1H, s).

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]-4-(7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (400 mg) のメタノール/THF (1:1, 20 ml) 溶液に氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (41 mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣に水および硫酸水素カリウム水溶液を加えた後酢酸エチルで抽出し、重曹水、食塩水で洗浄後硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をジクロロメタン (20 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (292 mg) を加え、つづいて0℃にて塩化メタンスルホニル (100 mg) を加え室温で30分攪拌した。反応液を重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製して無色固体の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (150 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 1.40-1.70 (4H, m), 3.15 (2H, m), 3.35-3.70 (6H, m), 3.86 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=1.8Hz), 7.00 (1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.14 (1H, d, J=8.0Hz), 7.29 (1H, s).

IR (KBr): 3400, 1682, 1659, 1427, 1366, 1348, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

- 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (150 mg) に4規定塩酸酢酸エチル溶液 (8 ml) およびメタノール (4 ml) を加え室温で30分攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣に4-クロロピリジン塩酸塩 (81 mg)、トリエチルアミン (81 mg) およびエタノール (20 ml) を加え封管中150℃で15時間反応させた。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール=10:1) にて精製して無色固体の表題化合物 (63 mg) を得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50-1.75 (4H, m), 3.22-3.39 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.52-3.73 (6H, m), 3.96 (2H, s), 4.89 (2H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 6.65 (2H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 6.94 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=2.0, 8.2\text{Hz}$ ), 7.15 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, brs), 8.24 (2H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ).

#### 実施例 26

- 15 1-[4-アセトキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

- 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (800 mg) のジクロロメタン (30 ml) 溶液にトリエチルアミン (785 mg)、無水酢酸 (476 mg) を加え20時間還流させた。
- 20 反応液を重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール=20:1) にて精製し、エーテルより結晶化させて無色結晶の表題化合物 (800 mg) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.70 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.21 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.39 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.83 (2H, s), 3.94 (2H, s), 6.65 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.90-8.00 (3H, m), 8.25 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, s).

IR (KBr): 1732, 1651, 1597, 1348, 1223, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 27

1-[4-アセトキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ビニルベンゼン  
スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 26 と同様に 1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ビニルベンゼン  
スルホニル)-2-ピペラジノン (780 mg) をアセチル化

5 して無色結晶の表題化合物 (696 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.81 (2H, m), 2.11 (3H, s), 2.34 (2H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.52 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.78 (2H, m), 3.97 (2H, s), 5.49 (1H, d, J=11.0Hz), 5.92 (1H, d, J=17.6Hz), 6.77 (2H, d, J=7.0Hz), 6.78 (1H, dd, J=11.0, 17.6Hz), 7.59 (2H, d, J=8.4Hz), 7.75 (2H, d, J=8.4Hz), 8.19 (2H, d, J=7.0Hz).

10 IR (KBr): 1732, 1651, 1645, 1549, 1348, 1223, 1165 cm<sup>-1</sup>.

実施例 28

1-[4-アセトキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(7-クロロ-2H-ベン  
ゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 26 と同様に 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[4-ヒドロ  
キシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (467 mg) をア  
セチル化して無色結晶の表題化合物 (327 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70-1.88 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.25-2.39 (2H, m), 3.01-3.18 (2H, m), 3.55 (4H, s), 3.60-3.76 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.03 (2H, s), 4.90 (2H, d, J=1.2Hz), 6.68 (2H, brd, J=4.4Hz), 6.93 (1H, d, J=2.0Hz), 7.01 (1H, dd, J=2.0, 8.1Hz), 7.15 (1H, d, J=8.1Hz), 7.29 (1H, brs), 8.26 (2H, br).

参考例 33

4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピ  
ペラジノン

25 N-(tert-ブトキシカルボニル)エチレンジアミン (5.0 g) と 4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒド (5.35 g) のメタノール (10 ml) 溶液に酢酸 (300 mg) を加え室温で1時間攪拌した。つづいて氷冷下トリアセトキシホウ素化ナトリウム (318 mg) を加え室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ水で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし

てジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後ろ過により乾燥剤を除去した溶液に、トリエチルアミン (6.3 g) を加え、つづいて 0℃ にて塩化クロロアセチル (3.53 g) を加え室温で 30 分攪拌した。反応液を重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣を DMF (100 ml) に溶解させ、油性水素化ナトリウム (1.50 g) を加えて室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製して無色アモルファス状の表題化合物 (5.3 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.47 (9H, s), 3.31 (2H, t, J=5.3Hz), 3.63 (2H, t, J=5.3Hz), 4.18 (2H, s), 4.66 (2H, s), 7.21 (1H, t, J=1.2Hz), 7.27 (1H, t, J=1.2Hz), 7.38 (4H, s), 7.85 (1H, t, J=1.2Hz).

#### 参考例 3 4

##### 1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン二塩酸塩

4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン (1.5 g) のメタノール (10 ml) 溶液に 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (50 ml) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮した残渣を酢酸エチルで粉末化させ、濾取、乾燥して吸湿性無色固体の表題化合物 (1.12 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 3.58 (2H, m), 3.83 (2H, s), 4.10 (1H, s), 4.31 (1H, s), 4.70 (2H, s), 7.59 (2H, d, J=8.4Hz), 7.80 (2H, d, J=8.4Hz), 7.90 (1H, t, J=1.2Hz), 8.31 (1H, dt, J=1.2, 9.2Hz), 9.83 (1H, dt, J=1.2, 9.6Hz), 9.97 (2H, brs).

#### 参考例 3 5

##### 1-(1-アセチル-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン

1-アセチル-4-シアノイソニペコチン酸メチル (3.95 g)、ラネーニッケル (3 g)、濃アンモニア水 (15 ml) およびメタノール (100 ml) の混合物を 5 気圧の水素雰囲気下で 2 時間攪拌した。触媒をろ去して反応液を濃縮することにより水色油状物の 1-アセチル-4-アミノメチルイソニペコチン酸メチルを得た。得られた 1-アセチル-4-アミノメチルイソニペコチン酸メチルと N-(2,2-ジエトキシエチ

- ル)-2-グリシン (6.12 g) のアセトニトリル (100 ml) 溶液に WSC (6.12 g) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルおよび水を加えて分配させ、有機層を水、重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をトルエン (100 ml) に溶解させ、p-トル
- 5 エンスルホン酸水和物 (164 mg) を加えて 100℃ で 30 分攪拌した。反応液を飽和重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=50：1) にて精製して無色油状物の 1-(1-アセチル-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-4-ベンジルオキシカルボニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (2.4 g) を
- 10 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (2H, m), 2.07 (3H, s), 2.17 (2H, m), 2.67 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.57 (1H, m), 3.70 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.29 (2H, s), 4.40 (1H, m), 5.21 (2H, m), 5.35 (1H, m), 6.34 (1H, m), 7.38 (5H, s).

IR (KBr): 1715, 1688, 1644, 1447, 1422, 1402, 1229 cm<sup>-1</sup>.

- 15 1-(1-アセチル-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-4-ベンジルオキシカルボニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (2.4 g) および 10%パラジウム炭素 (500 mg) のメタノール (100 ml) 溶液を室温で 15 時間水素雰囲気下攪拌させた。触媒をろ去後反応液を濃縮して無色油状物の表題化合物 (1.40 g) を得た。

- 20 参考例 36

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩

- 1-(1-アセチル-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン (850 mg) およびトリエチルアミン (435 mg) のジクロロメタン (50 ml) に溶
- 25 液に、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (750 mg) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル：メタノール=30：1) にて精製して無色固体の 1-(1-アセチル-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニ



ル)-2-ピペラジノン (1.11 g) を得た。

- 1-(1-アセチル-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.25 g) のメタノール (30 ml) 溶液に濃塩酸 (15 ml) を加え 5 時間還流させた。反応液を濃縮して得られた残渣に、
- 5 酢酸エチル (50 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (50 ml) を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (700 mg) を加えて室温で 30 分間攪拌した。有機層を分離し、水、食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 1 : 2) にて精製して無色固体の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (887 mg) を得た。
- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.37 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.98 (2H, m), 2.74 (2H, m), 3.35 (4H, s), 3.49 (2H, m), 3.69 (3H, s), 3.76 (2H, s), 3.87 (2H, m), 7.60 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.77 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.33 (1H, s).
- 15 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (500 mg)、4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (15 ml) およびメタノール (5 ml) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮して無色固体の表題化合物 (457 mg) を得た。
- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 1.55 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.63 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.44 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.70 (2H, s), 7.74 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.87 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.25-8.32 (2H, m), 8.50 (2H, brs), 8.58 (1H, s).
- 20

#### 参考例 37

- 1-(1-アセチル-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン
- 25

1-(1-アセチル-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン (850 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (555 mg) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に、0℃で 7-クロロ-4-オキソ-4H-ベンゾピラン-3-スルホニルクロリド (960 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液をゆっくりと滴下し、その後 0℃

で30分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、クエン酸水溶液、重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝10：1）にて精製して淡黄色固体の1-(1-アセチル-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-4-(7-クロロ-4-オキソ-4H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.10 g) を得た。

得られた1-(1-アセチル-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-4-(7-クロロ-4-オキソ-4H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.10 g) のメタノール (20 ml) 溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (116 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にクエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後乾燥して濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (20 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (1.23 g) および塩化メタンスルホニル (420 mg) を加えた後室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝20：1）にて精製して無色固体の表題化合物 (790 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.50 (2H, m), 2.06 (3H, s), 2.15 (2H, m), 2.67 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.30-3.80 (7H, m), 3.75 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.37 (1H, m), 4.88 (2H, s), 6.93 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, dd,  $J=1.8, 8.2\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, s).

IR (KBr): 1726, 1644, 1634, 1601, 1485, 1451, 1348, 1325, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 参考例38

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル]-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン

1-(1-アセチル-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (790 mg) のメタノール (30 ml) 溶液に濃塩酸 (15 ml) を加え5時間還流させた。反応液を濃縮して得られた残渣に、酢酸エチル (30 ml) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 ml) を加え、二炭酸ジ-tert-ブチル (500 mg) を加えて室温で30分間攪拌した。有機

層を分離し、水、食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）にて精製して無色固体の表題化合物（260 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 1.30-1.60 (2H, m), 2.08 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.35-3.65 (6H, m), 3.73 (3H, s), 3.89 (2H, s), 3.92 (2H, m), 4.88 (2H, s), 6.93 (1H, d, J=1.8Hz), 6.99 (1H, dd, J=1.8, 8.2Hz), 7.14 (1H, d, J=8.2Hz), 7.27 (1H, s).

IR (KBr): 1730, 1682, 1660, 1427, 1161 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 3 9

#### 10 4-(5-ブromo-2-チオフェンスルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (500 mg) の酢酸エチル (15 ml) および重曹水 (10 ml) 溶液に、0℃で 5-ブromo-2-チオフェンスルホニルクロリド (440 mg) を加え室温で30分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：3）にて精製して無色固体の表題化合物（430 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.17 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.40-1.65 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.65 (2H, m), 3.26 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.78 (2H, s), 4.10 (2H, m), 7.17 (1H, d, J=4.0Hz), 7.36 (1H, d, J=4.0Hz).

IR (KBr): 1686, 1659, 1427, 1402, 1366, 1242, 1165 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 4 0

#### 4-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンゼンスルホニル]-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン二塩酸塩

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (500 mg) の酢酸エチル (15 ml) および重曹水 (10 ml) 溶液に、0℃で 4-(ブromoメチル)ベンゼンスルホニルクロリド (453 mg) を加え室温で30分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：3）にて精製

して無色結晶の 4-[4-(プロモメチル)ベンゼンスルホニル]-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (437 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.16 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.40-1.60 (2H, m), 1.80 (1H, m), 2.64 (2H, m), 3.23 (2H, d, J=5.4Hz), 3.34 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.72  
5 (2H, s), 4.08 (2H, m), 4.51 (2H, s), 7.60 (2H, d, J=8.4Hz), 7.78 (2H, d, J=8.4Hz).

IR (KBr): 1684, 1659, 1427, 1350, 1242, 1169 cm<sup>-1</sup>.

4-[4-(プロモメチル)ベンゼンスルホニル]-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピ  
ペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (430 mg)、炭酸カリウム (112 mg)、イ  
ミダゾール (83 mg) および DMF (15 ml) の混合物を 70℃ で 1 時間攪拌した。  
10 反応液を濃縮して得られた残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、水、重曹水、食  
塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンより  
再結晶して無色結晶の 4-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンゼンスルホニ  
ル]-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジ  
15 ン (421 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.16 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.40-1.90 (3H, m), 2.64 (2H, m), 3.22 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.69 (2H, s), 4.08 (2H, m),  
5.24 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.30 (2H, d, J=8.4Hz), 7.59 (1H, s), 7.78 (2H, d, J=8.4Hz).

20 IR (KBr): 1686, 1661, 1427, 1348, 1242, 1167 cm<sup>-1</sup>.

4-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンゼンスルホニル]-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (420 mg) に 4 規定塩  
酸酢酸エチル溶液 (15 ml) およびメタノール (4 ml) を加え室温で 30 分間攪拌  
した。反応液を濃縮してアモルファス状の表題化合物 (442 mg) を得た。

25 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.28 (2H, m), 1.61 (2H, m), 1.84 (1H, m), 2.73 (2H, m),  
3.00-3.70 (10H, m), 5.60 (2H, s), 7.67 (2H, d, J=8.2Hz), 7.75 (1H, s), 7.84  
(1H, s), 8.80 (1H, brs), 9.02 (1H, brs), 9.39 (1H, s).

IR (KBr): 3335, 2951, 1640, 1348, 1169 cm<sup>-1</sup>.

実施例 29

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-2-オン

- 1) Fmoc-グリシン (300 mg)、HOBt (192 mg) の DMF (20 ml) 溶液に WSC (240 mg) を加え室温で 10 分間攪拌後、2,2-ジメトキシエチル[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]アミン (261 mg) の DMF (2 ml) 溶液を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (10 ml) に溶解させ、ピペリジン (2 ml) を加え室温で 10 分間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタン (10 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (202 mg) および 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (261 mg) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液を濃縮してカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製して無色結晶の N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-N<sup>α</sup>-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)グリシンアミドを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.17 (3/5x2H, d, J=4.8Hz), 3.24 (3/5x6H, s), 3.31 (2/5x6H, s), 3.37 (2/5x2H, d, J=5.0Hz), 3.82 (2/5x2H, s), 4.02 (3/5x2H, s), 4.18 (3/5x1H, t, J=4.8Hz), 4.36 (2/5x1H, t, J=5.0Hz), 4.50 (2/5x2H, s), 4.57 (3/5x2H, s), 5.83 (1H, brs), 6.94-7.29 (6H, m), 7.49 (2/5x1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.58 (3/5x1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.78-7.98 (5H, m), 8.33 (2/5x1H, s), 8.45 (3/5x1H, s).

- 2) 上で得られた N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル] N<sup>α</sup>-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)グリシンアミドのジクロロエタン (20 ml) 溶液に p-トルエンスルホン酸 (230 mg) を加え 30 分間還流させた。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、ジクロロメタン/エーテルから再結晶して無色結晶の表題化合物 (144 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.28 (2H, s), 4.51 (2H, s), 5.66 (1H, d, J=5.6Hz), 6.30 (1H, d, J=5.6Hz), 6.89 (2H, d, J=8.4Hz), 6.98 (2H, d, J=8.4Hz), 7.17 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.57 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.74-7.96 (5H, m), 8.36 (1H, s).

IR (KBr): 1682, 1524, 1352, 1167, 706  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 3 0

#### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン

- 5 4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン (5.3 g) にトリフルオロ酢酸 (40 ml) を加え室温で1時間放置した。反応液を濃縮し、残渣をジクロロメタン (50 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (9.01 g) および 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (4.0 g) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を分液し有機層を食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して
- 10 得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、酢酸エチルから再結晶して無色結晶の表題化合物 (4.93 g) を得た。

### 実施例 3 1

#### 4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン

- 15 1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン二塩酸塩 (200 mg) の酢酸エチル (10 ml)、重曹水 (10 ml) 溶液に 6-ブロモナフタレン-2-スルホニルクロリド (186 mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を分液し有機層を食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製して無色結晶の表題化合物 (104 mg) を得た。
- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.37 (4H, s), 3.87 (2H, s), 4.58 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.24 (1H, t,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.29 (4H, s), 7.73 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.78-7.95 (4H, m), 8.11 (1H, s), 8.34 (1H, s).

IR (KBr): 1653, 1524, 1346, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 3 2

- 25 4-(6-フルオロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン

実施例 3 1 と同様に 1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン二塩酸塩 (200 mg) と 6-フルオロナフタレン-2-スルホニルクロリド (150 mg) より無色結晶の表題化合物 (86 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.38 (4H, s), 3.86 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.21 (1H, t,  $J=0.8\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, t,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.30 (4H, s), 7.45 (1H, dt,  $J=2.6, 8.8\text{Hz}$ ), 7.55 (1H, dd,  $J=2.2, 8.6\text{Hz}$ ), 7.74-7.84 (2H, m), 7.96 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, dd,  $J=5.4, 8.8\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, s).

5 IR (KBr): 1653, 1524, 1348, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 3 3

#### 4-(6-メチルフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン

実施例 3 1 と同様に 1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン  
10 二塩酸塩 (200 mg) と 6-メチルナフタレン-2-スルホニルクロリド (147 mg) より無色結晶の表題化合物 (59 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.57 (3H, s), 3.36 (4H, s), 3.87 (2H, s), 4.57 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.26 (4H, s), 7.48 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.68-7.75 (2H, m), 7.80 (1H, s), 7.88 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ),  
15 8.32 (1H, s).

IR (KBr): 1651, 1524, 1346, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 3 4

#### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン

20 N-(tert-ブトキシカルボニル)エチレンジアミン (431 mg) と 4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒド (500 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に酢酸 (323 mg) を加え室温で1時間攪拌した。つづいて氷冷下トリアセトキシホウ素化ナトリウム (855 mg) を加え室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させ水で抽出した。水層を水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にしてジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した後ろ過により乾燥剤を除去した溶液に、トリエチルアミン (543 mg) を加え、つづいて0℃にて塩化クロロアセチル (455 mg) を加え室温で30分攪拌した。反応液を重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣を DMF (15 ml) に溶解させ、油性水素化ナトリウム (129 mg) を加えて室温で3時間攪拌した。反応液

25

- を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮してカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製して4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノンを得た。得られた4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[4-(2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノンにトリフルオロ酢酸（8 ml）を加え室温で1時間攪拌し濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン（20 ml）に溶解させ、トリエチルアミン（1.58 g）つづいて6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド（700 mg）を加え室温で1時間攪拌した。反応液を分液し有機層を食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製して無色結晶の表題化合物（70 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.34 (3H, s), 3.40 (4H, s), 3.87 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=1.4Hz), 7.02 (1H, d, J=1.4Hz), 7.20 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29 (2H, d, J=8.8Hz), 7.60 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-7.98 (3H, m), 8.35 (1H, s).

#### 15 実施例 35

1-(1-アセトイミドイル-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

- 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩（100 mg）、トリエチルアミン（294 mg）のメタノール（15 ml）溶液にエチルアセトイミダート（240 mg）を加え室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をジクロロメタンに溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、塩酸酢酸エチル溶液添加にて生じた塩酸塩をろ取、乾燥して無色固体の表題化合物（129 mg）を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.51 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.20 (3H, s), 3.00 (2H, m), 3.20-3.40 (4H, m), 3.44 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.79 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.88 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.20 (1H, d, J=8.8Hz), 8.25-8.33 (2H, m), 8.58 (1H, s), 9.04 (2H, brs).

#### 実施例 36



4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-メトキシカルボニル-1-(4-ピリジ  
ル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

- 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-メトキシカルボニルピペリジン-4-  
イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (237 mg)、クロロピリジン塩酸塩 (89 mg)、  
5 トリエチルアミン (200 mg) のエタノール (20 ml) 溶液を封管中 150℃で 15  
時間反応させた。反応液を濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、  
1 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタ  
ノール=20:1) にて精製して無色固体の 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニ  
10 ル)-1-[4-メトキシカルボニル-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピ  
ペラジノン (180 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.51 (2H, m), 2.10 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.37 (4H, s),  
3.52 (2H, s), 3.67 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.79 (2H, s), 6.58 (2H, d, J=6.6Hz),  
7.61 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.90-8.00 (3H, m),  
15 8.23 (2H, d, J=6.6Hz), 8.35 (1H, s).

IR (KBr): 1728, 1661, 1595, 1348, 1165 cm<sup>-1</sup>.

得られた 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-メトキシカルボニル-1-(  
(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン (180 mg) を塩酸酢酸  
エチル溶液にて塩酸塩として無色固体の表題化合物 (150 mg) を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.45 (2H, m), 1.93 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.20-3.50 (6H, ),  
3.61 (3H, s), 3.70 (2H, s), 3.98 (2H, m), 7.12 (2H, d, J=7.4Hz), 7.75 (1H,  
dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.88 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.16-8.34 (5H, m), 8.59 (1H,  
s).

### 実施例 37

- 25 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[4-メトキシカルボニル-1-(4-  
ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチ  
ル]-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (260 mg)、4  
規定塩酸酢酸エチル溶液 (10 ml) およびメタノール (4 ml) を加え室温で 30 分

間攪拌した。反応液を濃縮して無色固体の4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (228 mg) を得た。

- 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-メトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (228 mg)、クロロピリジン塩酸塩 (80 mg)、トリエチルアミン (225 mg) のエタノール (14 ml) 溶液を封管中 150℃で15時間反応させた。反応液を濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール=20:1) にて精製して無色固体の表題化合物 (126 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.60 (2H, m), 2.20 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.37-3.56 (4H, m), 3.60 (2H, s), 3.64-3.80 (4H, m), 3.75 (3H, s), 3.90 (2H, s), 4.89 (2H, s), 6.62 (2H, d, J=6.6Hz), 6.93 (1H, d, J=1.8Hz), 7.00 (1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.14 (1H, d, J=8.0Hz), 7.27 (1H, s), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz).

IR (KBr): 1728, 1661, 1597, 1348, 1159 cm<sup>-1</sup>.

### 実施例 38

#### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシメチル-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン

- 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-メトキシカルボニル-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (95 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に水素化ホウ素リチウム (89 mg) を加え室温で15時間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (0.1 ml) を加えた後濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール=20:1) にて精製して無色固体の表題化合物 (32 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47-1.75 (4H, m), 2.60-3.00 (4H, m), 3.20-3.60 (6H, m), 3.65 (2H, s), 3.84 (2H, t, J=4.8Hz), 6.59 (2H, d, J=6.6Hz), 7.58 (1H, dd,

$J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.86-7.96 (3H, m), 8.04 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.35 (1H, s).

IR (KBr): 1634, 1534, 1333, 1157, 1105  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 39

#### 5 4-([4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]メチル)-1-(4-ピリジル)イソニペコチン酸

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-メトキシカルボニル-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (200 mg) の酢酸 (4 ml) 溶液に 6 規定塩酸 (2 ml) を加え 8 時間還流させた。反応液を濃縮し残渣を CHP カラム  
10 クロマトグラフィー (20% アセトニトリル/水) にて精製して無色結晶の表題化合物 (163 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.52 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.95-3.15 (4H, m), 3.41 (2H, m), 3.50-3.77 (6H, m), 7.04 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.63 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.96-8.18 (5H, m), 8.44 (1H, s).

15 IR (KBr): 1647, 1593, 1541, 1387, 1337, 1155  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 40

#### N,N-ジメチル 4-([4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]メチル)-1-(4-ピリジル)イソニペコタミド

4-([4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]メチル)-  
20 1-(4-ピリジル)イソニペコチン酸 (100 mg)、ジメチルアミン塩酸塩 (23 mg)、HOBt (42 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (48 mg) の DMF (10 ml) 溶液に WSC (71 mg) を加え室温で 15 時間攪拌させた。反応液を濃縮し残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10% アンモニア水含  
25 有メタノール=20:1) にて精製して無色固体の表題化合物 (45 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.80-2.20 (4H, m), 2.80 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.20-3.45 (6H, m), 3.60-3.80 (4H, m), 4.32 (2H, s), 6.67 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.54 (1H, dd,  $J=2.0, 8.8\text{Hz}$ ), 7.80-7.98 (4H, m), 8.26 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, s).

IR (KBr): 1736, 1663, 1597, 1510, 1337, 1155  $\text{cm}^{-1}$ .

## 実施例 4 1

N-メチル 4-([4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]メチル)-1-(4-ピリジル)イソニペコタミド

実施例 4 0 と同様にして、4-([4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]メチル)-1-(4-ピリジル)イソニペコチン酸 (125 mg)、メチルアミン塩酸塩 (31 mg) より無色固体の表題化合物 (48 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.25 (4H, m), 2.88 (3H, d, J=4.2Hz), 3.35-3.50 (8H, m), 3.74 (2H, s), 3.76 (2H, m), 6.70 (2H, d, J=6.6Hz), 7.55 (1H, br), 7.60 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-7.98 (3H, m), 8.27 (2H, d, J=6.6Hz), 8.39 (1H, s).

IR (KBr): 1732, 1651, 1597, 1543, 1337, 1159 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 4 2

4-([4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]メチル)-1-(4-ピリジル)イソニペコタミド

実施例 4 0 と同様にして、4-([4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]メチル)-1-(4-ピリジル)イソニペコチン酸 (125 mg)、塩化アンモニウム (37 mg) より無色固体の表題化合物 (45 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.90-2.20 (4H, m), 3.20-3.80 (10H, m), 3.79 (2H, s), 5.67 (1H, brs), 6.57 (2H, d, J=6.6Hz), 7.57 (1H, brs), 7.59 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.88-7.98 (3H, m), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz), 8.40 (1H, s).

IR (KBr): 3364, 3185, 1730, 1690, 1597, 1514, 1348, 1248, 1161 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 4 3

4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]-1-ピリジニウムオレート

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (100 mg) のジクロロメタン (15 ml) 溶液に m-クロロ過安息香酸 (48 mg) を加え室温で 1 5 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後濃縮した。

得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：10%アンモニア水含有メタノール=20:1）にて精製して無色固体の表題化合物（30 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-1.70 (4H, m), 3.18-3.65 (10H, m), 3.84 (2H, s), 6.62 (2H, d, J=7.6Hz), 7.62 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.86-8.00 (5H, m), 8.37 (1H, s).

IR (KBr): 1651, 1505, 1346, 1165 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 4 4

10 4-[4-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]-4-メトキシカルボニル-1-ピペリジニル]-1-ピリジニウムオレート

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-メトキシカルボニル-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン（100 mg）のジクロロメタン（15 ml）溶液に m-クロロ過安息香酸（62 mg）を加え室温で15時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：10%アンモニア水含有メタノール=20:1）にて精製して無色固体の表題化合物（26 mg）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.74 (4H, s), 3.55 (2H, s), 3.57 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.79 (2H, s), 6.59 (2H, d, J=7.8Hz), 7.61 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (5H, m), 8.35 (1H, s).

IR (KBr): 1728, 1661, 1495, 1346, 1165 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 4 5

25 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジニル]シアノメチル]-2-ピペラジノン

N-(tert-ブトキシカルボニル)イソニベコチンアルデヒド（1.59 g）、N-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)エチレンジアミン塩酸塩（2.0 g）、亜硫酸水素ナトリウム（1.94 g）のエタノール（15 ml）懸濁液に、シアン化カリウム（609 mg）の水（6 ml）溶液を加えて50℃で20時間攪拌した。反応液を濃縮して得られ

た残渣にジクロロメタンと水を加え、不溶物をろ去し、分離した有機層を食塩水で洗浄し乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）にて精製して無色シロップ状の  $N-\{[1-(tert\text{-ブトキシカルボニル})-4\text{-ピペリジニル}]シアノメチル\}-N'-(6\text{-クロロナフタレン-2-スルホニル})エチレンジアミン$  (710 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.60-1.85 (3H, m), 2.53-2.80 (3H, m), 2.90-3.20 (3H, m), 3.24 (1H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 4.18 (2H, m), 4.94 (1H, m), 7.58 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.80-7.95 (4H, m), 8.43 (1H, s).  $N-\{[1-(tert\text{-ブトキシカルボニル})-4\text{-ピペリジニル}]シアノメチル\}-N'-(6\text{-クロ}$

ロナフタレン-2-スルホニル)エチレンジアミン (652 mg) およびトリエチルアミン (260 mg) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に塩化クロロアセチル (175 mg) を加え室温で30分間攪拌した。つづいて反応液に DBU (400 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、10%クエン酸水溶液で洗浄し乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：１）にて精製して無色結晶の  $1-\{[1-(tert\text{-ブトキシカルボニル})-4\text{-ピペリジニル}]シアノメチル\}-4-(6\text{-クロロナフタレン-2-スルホニル})-2\text{-ピペラジノン}$  (512 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.05-1.40 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.91 (2H, m), 2.64 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.40-3.80 (5H, m), 4.00-4.30 (3H, m), 5.33 (1H, d,  $J=10.2\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.90-8.00 (3H, m), 8.36 (1H, s).

IR (KBr): 2251, 1682, 1427, 1348, 1167  $\text{cm}^{-1}$ .

$1-\{[1-(tert\text{-ブトキシカルボニル})-4\text{-ピペリジニル}]シアノメチル\}-4-(6\text{-クロロナフタレン-2-スルホニル})-2\text{-ピペラジノン}$  (512 mg) に4規定塩酸酢酸エチル溶液 (10 ml) およびメタノール (10 ml) を加え室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮して無色結晶の  $4-(6\text{-クロロナフタレン-2-スルホニル})-1-[(4\text{-ピペリジニル})シアノメチル]-2\text{-ピペラジノン塩酸塩}$  (430 mg) を得た。

$4-(6\text{-クロロナフタレン-2-スルホニル})-1-[(4\text{-ピペリジニル})シアノメチル]-2\text{-ピペラジノン塩酸塩}$  (430 mg)、クロロピリジン塩酸塩 (169 mg)、トリエチルア

ミン (452 mg) のエタノール (26 ml) 溶液を封管中 150℃で15時間反応させた。反応液を濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:10%アンモニア水含有メタノール=20:

5 1) にて精製して無色固体の表題化合物 (37 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27 (2H, m), 1.50 (2H, m), 2.03 (1H, m), 2.73 (1H, m),  
2.87 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.26 (1H, m), 3.40-4.00 (6H, m), 4.11 (1H, d,  
J=16.8Hz), 5.35 (1H, d, J=10.2Hz), 6.63 (2H, d, J=6.6Hz), 7.63 (1H, dd, J=2.2,  
8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.27 (2H, d, J=6.6Hz),  
10 8.37 (1H, s).

IR (KBr): 1667, 1595, 1346, 1165 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 46

#### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]エチル]-2-ピペラジノン

15 1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]エタノール (280 mg) のジクロロメタン (6 ml) 溶液に塩化チオニル (1 ml) を加えて室温で30分間攪拌し、反応液を濃縮して 1-(1-クロロエチル)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンゼンを得た。

4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノン (300 mg) のDMF (20 ml) 溶液に水素化ナトリウム、油性 (57 mg) を加えて室温で30分間攪拌し、次いで上で  
20 得られた 1-(1-クロロエチル)-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンゼンを加えて室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮して、残渣に酢酸エチルおよび水を加えて分配させ、有機層を水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製して無色アモルファス状の 4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]エチル]-2-ピペラジノンを得た。  
25

4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]エチル]-2-ピペラジノンにトリフルオロ酢酸 (10 ml) を加え室温で30分間攪拌し、反応液を濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (15 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (700 mg) および 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド

(400 mg) を加え室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮して、残渣に酢酸エチルおよび水を加えて分配させ、有機層を水、重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製して無色固体の表題化合物（99 mg）を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.49 (3H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 2.90-3.15 (2H, m), 3.25-3.55 (2H, m), 3.76 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 3.99 (1H, d,  $J=16.8\text{Hz}$ ), 6.02 (1H, q,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, s), 7.24 (1H, s), 7.30 (4H, s), 7.60 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.78 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, s), 7.88-7.98 (3H, m), 8.33 (1H, s).

#### 実施例 4 7

- 10 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン

実施例 4 6 と同様にして、1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]エタノールのかわりに 4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)ベンジルアルコールを用いて無色固体の表題化合物を得た。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.37 (4H, s), 3.87 (2H, s), 4.59 (2H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.53-7.64 (3H, m), 7.78 (1H, dd,  $J=1.8, 8.6\text{Hz}$ ), 7.88-7.97 (3H, m), 8.10 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.52 (1H, s).

IR (KBr): 1651, 1522, 1493, 1346, 1279, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 4 8

- 20 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[trans-4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)シクロヘキシルメチル]-2-ピペラジノン

- トラネキサム酸メチル塩酸塩 (2.07 g)、N-(2, 2-ジエトキシエチル)-L-グリシン (3.13 g) および  $\text{HOBr}$  (1.53 g) のアセトニトリル (40 ml) 溶液にWSC (2.29 g) を加えて室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルおよび水を加えて分配させ、有機層を水、重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をトルエン (30 ml) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸水和物 (190 mg) を加えて100℃で20分攪拌した。反応液を飽和重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=2：1）にて精製して無色油状



物の 1-(trans-4-メトキシカルボニルシクロヘキシルメチル)-4-ベンジルオキシカルボニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (2.0 g) を得た。

- 1-(trans-4-メトキシカルボニルシクロヘキシルメチル)-4-ベンジルオキシカルボニル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン (2.0 g) および 10%パラジウム炭素 (400 mg) のメタノール (80 ml) 溶液を室温で 15 時間水素雰囲気下攪拌させた。触媒をろ去後反応液を濃縮して無色油状物の 1-(trans-4-メトキシカルボニルシクロヘキシルメチル)-2-ピペラジノンを得た。得られた 1-(trans-4-メトキシカルボニルシクロヘキシルメチル)-2-ピペラジノンに酢酸エチル (20 ml) および重曹水 (20 ml) を加え、次いで 6-クロロ-2-ナフタレンスルホニルクロリド (1.5 g) を加えた後室温で 5 時間攪拌した。有機層を分離し、水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルから結晶化させて無色結晶の 4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-1-(trans-4-メトキシカルボニルシクロヘキシルメチル)-2-ピペラジノン (1.4 g) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97 (2H, m), 1.30 (2H, m), 1.35-1.70 (3H, m), 1.92 (2H, m), 2.19 (1H, m), 3.19 (2H, d, J=7.0Hz), 3.39 (4H, s), 3.65 (3H, s), 3.78 (2H, s), 7.60 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-7.97 (3H, m), 8.35 (1H, s).

- 4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-1-(trans-4-メトキシカルボニルシクロヘキシルメチル)-2-ピペラジノン (1.33 g) のメタノール (10 ml) および THF (30 ml) 溶液に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を濃縮して残渣を水に溶解させ、1 規定塩酸 (10 ml) を加え生じた沈殿物をろ取し、水で洗浄後乾燥、濃縮して 4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-1-(trans-4-カルボキシシクロヘキシルメチル)-2-ピペラジノン (1.22 g) を得た。得られた 4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-1-(trans-4-カルボキシシクロヘキシルメチル)-2-ピペラジノン (1.0 g) を DMF (25 ml) に懸濁させ、アジ化ジフェニルホスホリル (651 mg) およびトリエチルアミン (326 mg) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄後乾燥、濃縮した。得られた残渣にトルエン (25 ml) を加え 3 時間還流させた。つづいてピリジン (1 ml) および t-ブタノール (10 ml) を加えさらに 3 時

間還流させた。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、水で洗浄後乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：ジクロロメタン＝ 2 : 1 : 1）にて精製して無色結晶の 1-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (265 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.90-1.10 (4H, m), 1.43 (9H, s), 1.50-1.70 (3H, m), 1.97 (2H, m), 3.16 (2H, d, J=7.0Hz), 3.37 (1H, m), 3.39 (4H, s), 3.77 (2H, s), 4.86 (1H, d, J=6.4Hz), 7.60 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-7.98 (3H, m), 8.35 (1H, s).

- 10 1-[trans-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキシルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (265 mg) に4規定塩酸酢酸エチル溶液 (10 ml) およびメタノール (10 ml) を加え室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮して粗結晶の 1-[trans-4-アミノシクロヘキシルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩を得た。得られた 1-
- 15 [trans-4-アミノシクロヘキシルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩、N,N-ジメチルホルムアミドアジン二塩酸塩 (106 mg) およびピリジン (10 ml) の混合物を 115℃ で4日間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、水、食塩水で洗浄し乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：1
- 20 0%アンモニア水含有メタノール＝10：1）にて精製して無色固体の表題化合物 (101 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.22 (2H, m), 1.50-1.90 (5H, m), 2.17 (2H, m), 3.27 (2H, d, J=6.8Hz), 3.42 (4H, s), 3.72 (2H, s), 3.98 (1H, m), 7.61 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.17 (2H, s), 8.35 (1H, s).

IR (KBr): 1651, 1495, 1456, 1346, 1184, 1165 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 49

4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-1-(4-チオウレイドベンジル)-2-ピペラジノン

4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノン (600 mg) のDMF (9 ml) 溶液に、水素化ナトリウム、油性 (120 mg) を加え室温で1時間攪拌した。次いで 4-ニトロベンジルブロミド (648 mg) のTHF (5 ml) 溶液を0℃で滴下し、その後30分間攪拌した。反応液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出して、水、食塩水で洗淨し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させて無色結晶の4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(4-ニトロベンジル)-2-ピペラジノン (755 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47 (9H, s), 3.30 (2H, m), 3.64 (2H, m), 4.19 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.44 (2H, d, J=8.6Hz), 8.21 (2H, d, J=8.6Hz).

10 4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(4-ニトロベンジル)-2-ピペラジノン (335 mg) に4規定塩酸酢酸エチル溶液 (10 ml) を加え室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣におよび酢酸エチル (10 ml) および重曹水 (10 ml) を加え、次いで 6-クロロ-2-ナフタレンスルホニルクロリド (522 mg) を加えた後室温で1時間攪拌した。有機層を分離し、水、食塩水で洗淨し、乾燥後濃縮した。

15 得られた残渣をジイソプロピルエーテルから結晶化させて無色結晶の 4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-1-(4-ニトロベンジル)-2-ピペラジノン (870 mg) を得た。

4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-1-(4-ニトロベンジル)-2-ピペラジノン (800 mg)、10%パラジウム炭素 (240 mg)、メタノール (4 ml) およびTHF (16 ml) の混合物を水素雰囲気下に室温で原料が消失するまで攪拌した。触媒をろ去し、溶媒を濃縮して無色固体の 1-(4-アミノベンジル)-4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-ピペラジノンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.29 (4H, s), 3.81 (2H, s), 4.41 (2H, s), 6.63 (2H, d, J=8.4Hz), 6.95 (2H, d, J=8.4Hz), 7.60 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.76 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.03 (3H, m), 8.34 (1H, s).

25 得られた 1-(4-アミノベンジル)-4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-ピペラジノンをアセトン (8 ml) およびTHF (8 ml) に溶解させ、ベンゾイルイソシアネート (300 mg) を加えて室温で1時間攪拌した。次いで1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えさらに室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し得ら

れた残渣に含水エタノールを加え生じた結晶をろ取し、エタノール、エーテルで洗浄して無色結晶の表題化合物 (922 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.10-3.45 (4H, m), 3.76 (2H, s), 4.42 (2H, s), 7.08 (2H, d, J=8.2Hz), 7.29 (2H, d, J=8.2Hz), 7.40 (2H, br), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz),  
5 8.20-8.35 (2H, m), 8.39 (1H, s), 8.66 (1H, s).

#### 実施例 50

#### 1-[4-(2-アミノイミダゾール-1-イル)ベンジル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-1-(4-チオウレイドベンジル)-2-ピペラ  
10 ジノン (520 mg) の DMF (5 ml) 溶液に、ヨウ化メチル (1 ml) を加えて室温で3日間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に 2,2-ジメトキシエチルアミン (335 mg) およびエタノール (4 ml) を加えた後24時間還流させた。反応液を濃縮して得られた残渣にエタノール (2 ml) および濃塩酸 (6 ml) を加え50℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にジクロロメタン (2 ml) およびト  
15 リエチルアミン (6 ml) を加え、次いで二炭酸ジ-tert-ブチル (335 mg) を加え室温で1時間攪拌した。ジクロロメタンで希釈し、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール= 50:1→20:1) にて精製して無色固体の 1-[4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-イミダゾリルアミノ]ベンジル]-4-  
20 (6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-ピペラジノン (104 mg) および無色アモルファス状の 1-[4-(2-アミノイミダゾール-1-イル)ベンジル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノンの (159 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.41 (4H, s), 3.49 (2H, s), 3.86 (2H, s), 4.59 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=2.2Hz), 6.76 (1H, d, J=2.2Hz), 7.33 (4H, s), 7.60 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.79 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.90-8.00 (3H, m), 8.36 (1H, s).  
25 得られた 1-[4-(2-アミノイミダゾール-1-イル)ベンジル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (159 mg) を塩酸酢酸エチル溶液にて塩酸塩として無色固体の表題化合物 (91 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.33 (4H, m), 3.81 (2H, s), 4.54 (2H, s), 6.95 (1H, d,

$J=2.2\text{Hz}$ ), 7.00-7.08 (3H, m), 7.28 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.34 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, dd,  $J=2.2, 8.8\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 8.15-8.33 (3H, m), 8.60 (1H, s).

IR (KBr): 3077, 1655, 1346, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

## 5 実施例 5 1

### 1-[4-(2-イミダゾリルアミノ)ベンジル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

実施例 5 0 で得られた 1-[4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-イミダゾリルアミノ]ベンジル]-4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-ピペラジノン

- 10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.63 (9H, s), 3.28 (4H, s), 3.84 (2H, s), 4.48 (2H, s), 6.67 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.08 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.48-7.62 (2H, m), 7.76 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.86-7.96 (3H, m), 8.32 (1H, s), 9.01 (1H, s).

- 15 1-[4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-2-イミダゾリルアミノ]ベンジル]-4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-ピペラジノン (104 g) に 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (6 ml) およびメタノール (4 ml) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンで抽出し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール = 20:1) にて精製して無  
20 色結晶の表題化合物 (36 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 3.32 (4H, s), 3.82 (2H, s), 4.45 (2H, s), 6.72 (2H, s), 7.06 (4H, s), 7.60 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.77 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.88-8.00 (3H, m), 8.34 (1H, s).

IR (KBr): 3231, 1640, 1576, 1514, 1341, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

## 25 実施例 5 2

### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-4-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン

1-(4-アミノベンジル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (150 mg)、N,N-ジメチルホルムアミドアジン二塩酸塩 (85 mg) およびピ

リジン (10 ml) の混合物を 15 時間還流させた。反応液を濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、水、食塩水で洗浄し乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=10:1) にて精製して無色固体の表題化合物 (109 mg) を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.39 (4H, s), 3.86 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.31 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=1.8, 8.8\text{Hz}$ ), 7.90-7.98 (3H, m), 8.36 (1H, s), 8.44 (2H, s).

IR (KBr): 1651, 1528, 1495, 1346, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 53

- 10 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン

(5.0 g) およびトリエチルアミン (6.792 g) のジクロロメタン (80 ml) 溶液に、0℃で 2-クロロエタンスルホニルクロリド (4.11 g) のジクロロメタン (20 ml)

- 15 溶液を滴下し、その後0℃で30分間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、クエン酸水溶液、重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製して無色アモルファス状の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-ビニルスルホニル-2-ピペラジノン (3.99 g) を得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.60 (2H, m), 1.85 (1H, m), 2.67 (2H, m), 3.30 (2H, br), 3.46 (4H, s), 3.83 (2H, s), 4.10 (2H, m), 6.15 (2H, d,  $J=1.0, 8.8\text{Hz}$ ), 6.34 (1H, dd,  $J=1.0, 16.4\text{Hz}$ ), 6.46 (1H, dd,  $J=8.8, 16.4\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 1686, 1659, 1427, 1348, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .

- 25 得られた 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-ビニルスルホニル-2-ピペラジノン (3.99 g) および 4-クロロサリチルアルデヒド (1.61 g) の tert-ブタノール (35 ml) 溶液に、t-ブトキシカリウム (446 mg) を加えて4日間還流させた。反応液を濃縮して得られた残渣を酢酸エチル/水で分配し、有機層を食塩水で洗浄して乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝１：４）にて精製して無色固体の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.856 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.59 (2H, m), 1.86 (1H, m),  
5 2.66 (2H, m), 3.29 (2H, br), 3.40-3.60 (4H, m), 3.89 (2H, s), 4.10 (2H, m),  
4.88 (2H, d, J=1.0Hz), 6.93 (1H, d, J=1.8Hz), 7.00 (1H, dd, J=1.8, 8.0Hz),  
7.14 (1H, d, J=8.0Hz), 7.28 (1H, s).

IR (KBr): 1686, 1659, 1426, 1348, 1163 cm<sup>-1</sup>.

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(7-クロロ-2H-ベン  
10 ソピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.856 g) に４規定塩酸酢酸エチル  
溶液 (40 ml) およびメタノール (25 ml) を加え室温で３０分間攪拌した。反応  
液を濃縮して無色結晶の 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(ピペ  
リジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (1.618 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.32 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.91 (1H, m), 2.78 (2H, m),  
15 3.15-3.60 (8H, m), 3.77 (2H, s), 4.98 (2H, d, J=0.8Hz), 7.06 (1H, d, J=1.8Hz),  
7.11 (1H, dd, J=1.8, 8.0Hz), 7.48 (1H, d, J=8.0Hz), 7.50 (1H, s), 8.42 (1H,  
brs), 8.69 (1H, brs).

IR (KBr): 2944, 1649, 1601, 1348, 1165 cm<sup>-1</sup>.

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-  
20 ピペラジノン塩酸塩 (1.4 g)、クロロピリジン塩酸塩 (1.02 g) を重曹水に加え、  
ジクロロメタンで２回抽出し、乾燥後濃縮した。残渣にイソアミルアルコール (50  
ml) を加え１３０℃で１５時間反応させた。反応液を濃縮して得られた残渣をジ  
クロロメタンに溶解させ、１規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後濃縮し  
た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ジクロロメタン：１  
25 ０％アンモニア水含有メタノール＝２０：１）にて精製して無色固体の 4-(7-ク  
ロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメ  
チル]-2-ピペラジノン (608 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.98 (1H, m), 2.82 (2H, m),  
3.32 (2H, d, J=7.2Hz), 3.40-3.60 (4H, m), 3.87 (2H, m), 3.91 (2H, s), 4.89

(2H, s), 6.63 (2H, d, J=6.4Hz), 6.93 (1H, d, J=1.8Hz), 7.00 (1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.14 (1H, d, J=8.0Hz), 7.29 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=6.4Hz).

得られた 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (608 mg) を塩酸酢酸エチル溶液にて塩

- 5 酸塩として無色固体の表題化合物 (480 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.18 (2H, m), 1.72 (2H, m), 2.09 (1H, m), 3.11 (2H, m), 3.24 (2H, d, J=6.6Hz), 3.35-3.60 (4H, m), 3.78 (2H, s), 4.19 (2H, m), 4.99 (2H, s), 7.05-7.20 (4H, m), 7.48 (1H, d, J=8.0Hz), 7.50 (1H, s), 8.18 (2H, m).

- 10 IR (KBr): 3023, 1645, 1599, 1547, 1348, 1159 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 5 4

1-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルメチル)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

- 15 実施例 10 と同様の方法で、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩を用いて無色固体の表題化合物を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.20 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.99 (1H, m), 2.25 (3H, s), 3.06 (2H, m), 3.25 (2H, d, J=7.4Hz), 3.42 (2H, m), 3.50 (2H, m), 3.78 (2H, s), 3.96 (2H, m), 4.98 (2H, s), 7.07 (1H, d, J=2.2Hz), 7.11 (1H, dd, J=2.2, 8.0Hz), 7.48 (1H, d, J=8.0Hz), 7.50 (1H, s), 8.91 (2H, brs).

20 IR (KBr): 3069, 1640, 1601, 1333, 1157 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 5 5

4-(5-クロロベンゾフラン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

- 25 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (2.5 g) とトリエチルアミン (1.7 g) のジクロロメタン (35 ml) 溶液に、0℃でクロロメタンスルホニルクロリド (1.26 g) のジクロロメタン (2 ml) 溶液を加え室温で30分間攪拌した。反応液を水、10%クエン酸水溶液、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ



ー（酢酸エチル）にて精製して無色シロップ状の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(クロロメタンシルホニル)-2-ピペラジノン (2.47 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.60 (2H, m), 1.90 (1H, m),  
5 2.69 (2H, m), 3.32 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.75 (2H, m), 4.00-4.20 (4H, m),  
4.58 (2H, s).

IR (KBr): 1682, 1651, 1427, 1354, 1167 cm<sup>-1</sup>.

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(クロロメタンシルホニル)-2-ピペラジノン (2.47 g)、5-クロロサリチルアルデヒド (917 mg)、  
10 炭酸カリウム (810 mg) およびDMF (30 ml) の混合物を 100℃で2日間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に水を加え酢酸エチルで抽出し、水、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：4）にて精製して無色固体の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(5-クロロベンゾフラン-2-ス  
15 ルホニル)-2-ピペラジノン (272 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.58 (2H, m), 1.78 (1H, m),  
2.60 (2H, m), 3.24 (2H, m), 3.44 (2H, m), 3.61 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.07  
(2H, m), 7.39 (1H, d, J=0.8Hz), 7.45 (1H, dd, J=1.8, 8.4Hz), 7.51 (1H, d,  
J=8.4Hz), 7.69 (1H, dd, J=0.8, 1.8Hz).

20 IR (KBr): 1682, 1661, 1427, 1368, 1165 cm<sup>-1</sup>.

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(5-クロロベンゾフラン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (270 mg) に4規定塩酸酢酸エチル溶液 (8 ml) およびメタノール (2 ml) を加え室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮して 4-(5-クロロベンゾフラン-2-スルホニル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-  
25 2-ピペラジノン塩酸塩 (229 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.24 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.70 (2H, m),  
3.05-3.40 (6H, m), 3.57 (2H, m), 3.86 (2H, s), 7.59 (1H, dd, J=1.2, 8.4Hz),  
7.74 (1H, s), 7.81 (1H, d, J=8.4Hz), 7.91 (1H, d, J=1.2Hz), 8.31 (1H, brs),  
8.62 (1H, brs).

- 4-(5-クロロベンゾフラン-2-スルホニル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (215 mg) とクロロピリジン塩酸塩 (144 mg) を重曹水に加え、ジクロロメタンで2回抽出し、乾燥後濃縮した。残渣にイソアミルアルコール (15 ml) を加え 130℃で15時間反応させた。反応液を濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール = 15:1) にて精製して無色固体の 4-(5-クロロベンゾフラン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (87 mg) を得た。次いで塩酸処理して塩酸塩にして無色固体の表題化合物 (80 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.08 (2H, m), 1.58 (2H, m), 1.96 (1H, m), 3.02 (2H, m), 3.17 (2H, d, J=7.4Hz), 3.30 (2H, m), 3.60 (2H, m), 3.88 (2H, s), 4.11 (2H, m), 7.13 (2H, d, J=7.6Hz), 7.61 (1H, dd, J=2.2, 8.8Hz), 7.74 (1H, s), 7.82 (1H, d, J=8.8Hz), 7.93 (1H, d, J=2.2Hz), 8.18 (2H, d, J=7.6Hz). -

#### 15 実施例 56

#### 4-[5-(4-クロロフェニル)-2-チオフェンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン

- 4-(5-ブromo-2-チオフェンスルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (115 mg)、4-クロロフェニルボロン酸 (52 mg) およびテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (25 mg)、2M炭酸ナトリウム水溶液 (0.25 ml) およびジメトキシエタン (10 ml) の混合物を15時間還流させた。反応液を濃縮して得られた残渣に重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:3) にて精製して無色固体の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-[5-(4-クロロフェニル)-2-チオフェンスルホニル]-2-ピペラジノン (113 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.16 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.63 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.64 (2H, m), 3.26 (2H, br), 3.40 (2H, m), 3.46 (2H, m), 3.82 (2H, s), 4.07 (2H, m), 7.31 (1H, d, J=4.2Hz), 7.41 (2H, d, J=8.8Hz), 7.53 (2H, d, J=8.8Hz),

7.56 (1H, d, J=4.2Hz).

IR (KBr): 1682, 1661, 1489, 1429, 1366, 1242, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

- 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-[5-(4-クロロフェニル)-2-チオフェンスルホニル]-2-ピペラジノン (115 mg) に4規定塩酸酢酸エチル溶液 (10 ml) およびメタノール (4 ml) を加え室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮して粗結晶の4-[5-(4-クロロフェニル)-2-チオフェンスルホニル]-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩を得た。得られた4-[5-(4-クロロフェニル)-2-チオフェンスルホニル]-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩とクロロピリジン塩酸塩 (85 mg) を重曹水に加え、ジクロロメタンで2回抽出し、乾燥後濃縮した。残渣にイソアミルアルコール (10 ml) を加え130℃で15時間反応させた。反応液を濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール= 10:1) にて精製して無色固体の表題化合物 (42 mg) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30 (2H, m), 1.70 (2H, m), 1.96 (1H, m), 2.82 (2H, m), 3.30 (2H, d, J=7.4Hz), 3.38-3.55 (4H, m), 3.85 (2H, s), 3.87 (2H, m), 6.62 (2H, d, J=6.0Hz), 7.32 (1H, d, J=4.0Hz), 7.43 (2H, d, J=8.8Hz), 7.54 (2H, d, J=8.8Hz), 7.57 (1H, d, J=4.0Hz), 8.22 (2H, d, J=6.0Hz).
- IR (KBr): 1651, 1595, 1489, 1431, 1352, 1163  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例57

- 1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(5-ビニルチオフェン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩
- 4-(5-プロモ-2-チオフェンスルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (200 mg)、ビニルトリブチルすず (365 mg)、塩化リチウム (50 mg)、テトラキストリフェニルホスフィンバラジウム (50 mg) およびジオキサン (15 ml) の混合物を2時間還流させた。反応液を濃縮して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 1:2) にて精製して無色固体の1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イ

ルメチル]-4-(5-ビニル-2-チオフェンスルホニル)-2-ピペラジノン (209 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.56 (2H, m), 1.84 (1H, m), 2.64 (2H, m), 3.25 (2H, m), 3.38 (2H, m), 3.43 (2H, m), 3.79 (2H, s), 4.08  
5 (2H, m), 5.38 (1H, d, J=11.0Hz), 5.73 (1H, d, J=17.6Hz), 6.78 (1H, dd, J=11.0, 17.6Hz), 7.01 (1H, d, J=4.2Hz), 7.45 (1H, d, J=4.2Hz).

IR (KBr): 1682, 1661, 1427, 1366, 1242, 1165 cm<sup>-1</sup>.

実施例 5 6 と同様の方法で、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-[5-(4-クロロフェニル)-2-チオフェンスルホニル]-2-ピペラジノンの  
10 代わりに、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(5-ビニル-2-チオフェンスルホニル)-2-ピペラジノンを用いてフリー体を合成し、次いで塩酸処理して塩酸塩にして無色固体の表題化合物 (9 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.08 (2H, m), 1.64 (2H, m), 1.99 (1H, m), 3.00-3.65 (8H, m), 3.67 (2H, s), 4.17 (2H, m), 5.42 (1H, d, J=11.0Hz), 5.83 (1H, d, J=17.6Hz),  
15 6.97 (1H, dd, J=11.0, 17.6Hz), 7.16 (2H, d, J=7.6Hz), 7.33 (1H, d, J=4.2Hz), 7.66 (1H, d, J=4.2Hz), 8.18 (2H, m).

#### 実施例 5 8

#### 1-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルメチル)-4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

20 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (50 mg) の酢酸エチル (10 ml) および重曹水 (10 ml) 溶液に、0℃で 6-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-スルホニルクロリド (40 mg) を加え室温で 30 分間攪拌した。有機層を分離し、食塩水で洗浄した後、乾燥、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:4)  
25 にて精製して無色ワックス状の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (48 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.17 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.60 (2H, m), 1.86 (1H, m), 2.50-2.75 (4H, m), 2.94 (2H, m), 3.28 (2H, m), 3.40-3.60 (4H, m), 3.86 (2H,

s), 4.08 (2H, m), 7.14-7.27 (3H, m), 7.34 (1H, s).

IR (KBr): 1682, 1661, 1427, 1366, 1346, 1315, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (43 mg) に4規定塩酸酢酸

- 5 エチル溶液 (6 ml) を加え室温で30分間攪拌した。反応液を濃縮して粗結晶の4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-スルホニル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩を得た。得られた4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-スルホニル)-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩、トリエチルアミン (125 mg) のメタノール (10 ml) 溶液にエチルアセトイミダート
- 10 (101 mg) を加え室温で15時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣をジクロロメタンに溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、塩酸酢酸エチル溶液添加にて生じた塩酸塩をろ取、乾燥して無色固体の表題化合物 (26 mg) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.19 (2H, m), 1.68 (2H, m), 2.00 (1H, m), 2.24 (3H, s),
- 15 2.55 (2H, m), 2.88-3.55 (10H, m), 3.73 (2H, s), 3.85 (1H, m), 4.05 (1H, m), 7.30-7.53 (4H, m), 8.61 (1H, brs), 9.19 (1H, brs).

#### 実施例 59

4-(6-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン

- 20 実施例 15 と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリドのかわりに6-クロロ-3,4-ジヒドロナフタレン-2-スルホニルクロリドを用いて無色固体の表題化合物を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.30 (2H, m), 1.73 (2H, m), 1.97 (1H, m), 2.60 (2H, m),
- 2.83 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.32 (2H, d, J=7.4Hz), 3.40-3.60 (4H, m),
- 25 3.80-3.95 (4H, m), 6.63 (2H, d, J=6.0Hz), 7.14-7.27 (3H, m), 7.35 (1H, s), 8.24 (2H, d, J=6.0Hz).

IR (KBr): 1651, 1597, 1345, 1155  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 60

4-(6-ブロモナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメ

チル]-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 1 5 と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホクロリドのかわりに6-  
プロモナフタレン-2-スルホクロリドを用いて無色固体の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.04 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.91 (1H, m), 2.96 (2H, m),  
5 3.09 (2H, d, J=7.4Hz), 3.34 (4H, s), 3.70 (2H, s), 4.04 (2H, m), 7.09 (2H,  
d, J=7.4Hz), 7.80-7.95 (2H, m), 8.14-8.25 (4H, m), 8.45 (1H, s), 8.60 (1H,  
s).

## 実施例 6 1

4-(6-フルオロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル10 メチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 1 5 と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホクロリドのかわりに6-  
フルオロナフタレン-2-スルホクロリドを用いて無色固体の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.05 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.91 (1H, m), 3.00 (2H, m),  
3.09 (2H, d, J=7.4Hz), 3.34 (4H, s), 3.68 (2H, s), 4.10 (2H, m), 7.12 (2H,  
15 d, J=7.6Hz), 7.66 (1H, dt, J=2.8, 8.8Hz), 7.80-8.00 (2H, m), 8.15-8.23 (3H,  
m), 8.36 (1H, dd, J=5.4, 8.8Hz), 8.61 (1H, s).

## 実施例 6 2

4-(6-メチルナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメ  
チル]-2-ピペラジノン

20 実施例 1 5 と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホクロリドのかわりに6-  
メチルナフタレン-2-スルホクロリドを用いて無色固体の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25 (2H, m), 1.59 (2H, m), 1.88 (1H, m), 2.58 (3H, s),  
2.73 (2H, m), 3.23 (2H, d, J=7.2Hz), 3.41 (4H, s), 3.78 (2H, m), 3.81 (2H,  
s), 6.59 (2H, d, J=6.6Hz), 7.50 (1H, dd, J=1.8, 8.6Hz), 7.70-7.78 (2H, m),  
25 7.90 (1H, d, J=8.0Hz), 7.92 (1H, d, J=8.6Hz), 8.23 (2H, d, J=6.6Hz), 8.34  
(1H, brs).

IR (KBr): 1651, 1597, 1345, 1163 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 6 3

1-(1-アセトイミドイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル)-4-(6-クロロナ

フタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 10 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩を用いて無色固体の表題化合物を得た。

- 5 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.30-1.60 (4H, m), 2.21 (3H, s), 3.10-3.50 (6H, m), 3.56 (2H, m), 3.69 (2H, s), 3.81 (2H, m), 4.91 (1H, brs), 7.74 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 7.89 (1H, dd, J=1.8, 8.8Hz), 8.19 (1H, d, J=8.8Hz), 8.27 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=8.8Hz), 8.60 (2H, s), 9.17 (1H, brs).

## 実施例 6 4

- 10 1-[1-アセトイミドイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]-4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)ピペラジン-2-オン塩酸塩 実施例 10 と同様の方法で、1-(4-アミノベンジル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩のかわりに 4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩を用いて、無色結晶の表題化合物を得た。
- 15

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.50-1.70 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.82-3.10 (4H, m), 3.24-3.64 (6H, m), 3.80 (2H, s), 4.99 (2H, s), 7.20 (1H, d, J=1.8Hz), 7.41 (1H, d, J=8.2Hz), 7.48 (1H, s), 8.56 (1H, br s), 9.12 (1H, br s). IR (KBr): 3350, 2978, 1647, 1595, 1561, 1495, 1481, 1416 cm<sup>-1</sup>.

## 20 実施例 6 5

1-[1-アセトイミドイル-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]-4-(7-クロロ-6-フルオロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)ピペラジン-2-オン塩酸

- 塩 実施例 10 と同様の方法で、1-(4-アミノベンジル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩のかわりに 4-(7-クロロ-6-フルオロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩を用いて、無色結晶の表題化合物を得た。
- 25

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.50-1.70 (4H, m), 2.25 (3H, s), 2.80-3.02 (4H, m), 3.34-3.70 (6H, m), 3.81 (2H, s), 4.99 (2H, s), 7.26 (1H, d, J=6.2Hz), 7.47 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=9.0Hz), 8.52-8.70 (1H, br), 9.12-9.25 (1H, br). IR

(KBr): 3320, 2677, 2492, 1668, 1634, 1574, 1483, 1418  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 6 6

#### 4-(7-ブromo-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン塩酸塩

- 5 実施例 2 5 と同様の方法で、7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニルクロリドのかわりに7-ブromo-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニルクロリドを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.50-1.70 (4H, m), 3.27-3.64 (8H, m), 3.80 (2H, s), 3.90-4.03 (2H, m), 4.99 (2H, s), 7.17 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 10 7.26 (1H, dd,  $J=8.0, 1.8\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.48 (1H, s), 8.20 (2H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 13.20-13.40 (1H, br). IR (KBr): 3350, 3069, 2928, 1645, 1595, 1549, 1481, 1456, 1416  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 6 7

#### 4-(7-クロロ-6-フルオロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン塩酸塩

- 15 実施例 2 5 と同様の方法で、7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニルクロリドのかわりに7-クロロ-6-フルオロ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニルクロリドを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.58-1.65 (4H, m), 3.37-3.64 (8H, m), 3.80 (2H, s), 20 3.90-4.09 (2H, m), 4.99 (2H, s), 7.22 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, d,  $J=6.8\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, s), 7.59 (1H, d,  $J=9.4\text{Hz}$ ), 8.20 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 13.25-13.51 (1H, br). IR (KBr): 3320, 3196, 2934, 1645, 1549, 1485, 1418  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 6 8

#### 4-(7-クロロ-4-ヒドロキシクマリン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン

- 25 1) 7-クロロ-4-ヒドロキシクマリン (4.10 g) の1,4-ジオキサン懸濁液中にクロロスルホン酸 (2.8 ml) を滴下し、室温で終夜攪拌した。析出物を濾取し、ジオキサン及びジイソプロピルエーテルで洗浄の後、乾燥して無色結晶の7-クロロ-4-ヒドロキシクマリン-3-スルホン酸 (3.62 g) を得た。



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.44 (1H, dd, J=8.4, 2.0Hz), 7.57 (1H, d, J=2.0Hz), 7.87 (1H, d, J=8.4Hz), 13.90-14.30 (1H, br).

IR (KBr): 3085, 1740, 1713, 1634, 1605, 1559, 1491, 1447 cm<sup>-1</sup>. 2) 塩化チオニル (13 ml) に7-クロロ-4-ヒドロキシクマリン-3-スルホン酸 (3.55 g) を加

え、2時間加熱還流した。減圧下に反応液を濃縮し、残渣をトルエンから再結晶して7-クロロ-4-ヒドロキシクマリン-3-スルホニルクロリド (2.44 g) を得た。

3) 1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン (274 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (388 mg) のジクロロメタン (5 ml) 溶液に、氷冷下 7-クロロ-4-ヒドロキシクマリン-3-スルホニルクロリド (325 mg) のジク

ロメタン (15 ml) 懸濁液を滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液を0.5規定塩酸および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/ジクロロメタン=1/3) にて精製し、酢酸エチルとエタノールの混液より結晶化させて無色結晶の表題化合物 (0.108 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.02-1.12 (2H, m), 1.58-1.70 (2H, m), 1.80-2.05 (1H, br), 2.82-2.86 (2H, m), 3.19 (2H, d, J=8.2Hz), 3.27-3.47 (4H, m), 3.86 (2H, s), 3.95-4.03 (2H, m), 6.97 (2H, d, J=6.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=8.2, 2.0Hz), 7.28 (1H, d, J=2.0Hz), 7.81 (1H, d, J=8.2Hz), 8.16 (2H, d, J=6.8Hz).

IR (KBr): 2928, 1682, 1645, 1605, 1549, 1497, 1451, 1424 cm<sup>-1</sup>.

## 20 実施例 69

4-(7-クロロ-4-ヒドロキシクマリン-3-スルホニル)-1-[4-(1-イミダゾリル)ベンジル]ピペラジン-2-オン

実施例 68 と同様の方法で、1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンのかわりに1-[4-(1-イミダゾリル)ベンジル]ピペラジン-2-オンを用

いて、無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.18-3.47 (4H, s), 3.96 (2H, s), 4.56 (2H, s), 7.19 (1H, dd, J=8.4, 1.8Hz), 7.26 (1H, d, J=1.8Hz), 7.32-7.80 (3H, m), 7.55 (2H, d, J=8.8Hz), 7.77-7.84 (2H, m), 8.60 (1H, s).

IR (KBr): 3412, 1645, 1605, 1560, 1541, 1524, 1497, 1424 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 70

4-(7-クロロクマリン-3-スルホニル)-1-[4-(1-イミダゾリル)ベンジル]ピペラジン-2-オン

- 1) 1-[4-(1-イミダゾリル)ベンジル]ピペラジン-2-オン (586 mg) 及びジイソプロピルエチルアミン (388 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下クロロスルホニル酢酸メチル (380 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応液を0.5規定塩酸および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/ジクロロメタン = 1/10) にて精製することにより無色油状物の1-[4-(1-イミダゾリル)ベンジル]-4-メトキシカルボニルメチルスルホニル-2-オキソピペラジン (0.170 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.38-3.43 (2H, m), 3.61-3.66 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.08 (2H, s), 4.14 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.40 (4H, s), 7.87 (1H, s).

- IR (KBr): 3119, 2928, 1746, 1651, 1615, 1522, 1489, 1435 cm<sup>-1</sup>.

- 2) 1-[4-(1-イミダゾリル)ベンジル]-4-メトキシカルボニルメチルスルホニル-2-オキソピペラジン (0.164 g)、4-クロロサリチルアルデヒド (66 mg) 及びピペリジン (11 mg) をエタノール (5 ml) に加え、3時間加熱還流した。室温まで冷却し、析出物を濾取し、エタノールで洗浄の後、乾燥して無色結晶の表題化合物 (166 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.39-3.44 (2H, m), 3.78-3.83 (2H, m), 4.08 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.23 (1H, s), 7.28 (1H, s), 7.38-7.42 (6H, m), 7.61 (1H, d, J=9.0Hz), 7.87 (1H, s), 8.53 (1H, s).

IR (KBr): 2919, 1755, 1746, 1644, 1603, 1553, 1524, 1487, 1422 cm<sup>-1</sup>.

- 25 実施例 71

4-(7-クロロクマリン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン

実施例 70 と同様の方法で、1-[4-(1-イミダゾリル)ベンジル]ピペラジン-2-オンのかわりに1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オンを用

いて、無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21-1.41 (2H, m), 1.71-2.15 (3H, m), 2.79-2.90 (2H, m),  
3.32 (2H, d, J=7.2Hz), 3.46-3.52 (2H, m), 3.78-3.93 (4H, m), 3.98 (2H, s),  
6.64 (2H, d, J=6.4Hz), 7.38-7.44 (2H, m), 7.62 (1H, d, J=8.0Hz), 8.24 (2H,  
5 d, J=6.4Hz), 8.54 (1H, s).

IR (KBr): 2928, 2855, 1744, 1647, 1603, 1547, 1510, 1501 cm<sup>-1</sup>.

## 実施例 7 2

### 3-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]-3-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イル]プロピオン酸メチル

10 1) 1-ベンジルオキシカルボニル-4-ピペリジンアルデヒド (10.70 g) 及びトリ  
フェニルホスホラニリデン酢酸メチル (14.38 g) のトルエン (100 ml) 溶液を2  
時間加熱還流した。室温まで冷却した後、減圧下に反応液を濃縮し、残渣をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/3) に  
て精製し、酢酸エチルとエタノールの混液より結晶化させて無色結晶の3-(1-ベン  
15 ジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)アクリル酸メチル (8.78 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32-1.47 (2H, m), 1.72-1.78 (2H, m), 2.25-2.37 (1H, m),  
2.78-2.91 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.17-4.24 (2H, m), 5.13 (2H, s), 5.81 (1H,  
dd, J=16.0, 1.6Hz), 6.90 (1H, dd, J=16.0, 6.6Hz), 7.30-7.38 (5H, m).

IR (KBr): 2948, 2855, 1730, 1698, 1653, 1497, 1470, 1435 cm<sup>-1</sup>.

20 2) 3-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)アクリル酸メチル (5.55  
g) 及び4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノン (3.66 g) のテトラヒドロ  
フラン (50 ml) 溶液にカリウムtert-ブトキシド (0.56 g) を加え、窒素雰囲気  
下室温で3日間攪拌した。反応液を酢酸エチル (50 ml) で希釈し、0.5規定塩酸  
および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムク  
25 ロマトグラフィー (溶出液: アセトン/ヘキサン=1/2) にて精製することに  
より無色アモルファス状の3-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-  
3-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]プロピオン酸メ  
チル (5.51 g) を得た。

3) 3-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-3-[4-(tert-ブトキシカ

ルボニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]プロピオン酸メチル (4.78 g) の酢酸エチル (15 ml) 溶液に 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (15 ml) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣を水で希釈した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性とした。ジクロロメタン抽出液を、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮することにより、淡黄色アモルファス状の 3-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-3-(2-オキソピペラジン-1-イル)プロピオン酸メチル (2.34 g) を得た。

4) 3-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-3-(2-オキソピペラジン-1-イル)プロピオン酸メチル (1.01 g) 及びトリエチルアミン (0.51 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (0.78 g) を加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を 0.05 規定炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: アセトン/ヘキサン = 1/3) にて精製することにより無色アモルファス状の 3-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-3-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]プロピオン酸メチル (1.21 g) を得た。

5) 3-(1-ベンジルオキシカルボニルピペリジン-4-イル)-3-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソピペラジン-1-イル]プロピオン酸メチル (628 mg)、トリエチルシラン (465 mg)、トリエチルアミン (30 mg) 及び塩化パラジウム (18 mg) の混合物を窒素雰囲気下で 3 時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、メタノール (10 ml) を加え室温で 30 分間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を濃縮し得られた残渣に 4-クロロピリジン塩酸塩 (221 mg)、トリエチルアミン (405 mg) およびエタノール (15 ml) を加え封管中 150℃ で 15 時間反応させた。反応液を濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10% アンモニア水含有メタノール = 20:1) にて精製し、エタノールとジエチルエーテルの混液から結晶化して無色結晶の表題化合物 (115 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13-1.29 (2H, m), 1.41-1.50 (1H, m), 1.68-1.75 (1H, m), 1.90-2.15 (1H, br), 2.57-2.84 (4H, m), 3.34-3.48 (4H, m), 3.57 (3H, s), 3.64-3.94 (5H, m), 6.58 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 7.69-7.80 (2H, m), 7.95-8.06 (3H,

m), 8.25 (2H, d, J=6.6Hz), 8.39 (1H, d, J=0.8Hz).

IR (KBr): 2944, 1732, 1651, 1595, 1539, 1514, 1506, 1487, 1456, 1435  $\text{cm}^{-1}$ .

### 実施例 7 3

5 1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリミジニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)ピペラジン-2-オン

1) 1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン (9.02 g) 及びジイソプロピルエチルアミン (9.77 g) のエタノール (30 ml) 溶液に4,6-ジクロロピリミジン (9.88 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、ジクロロメタン (150 ml) 10 で希釈し、0.3規定水酸化ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化して無色結晶の8-(6-クロロピリミジン-4-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン (15.84 g) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.72-1.78 (4H, m), 3.73-3.79 (4H, m), 4.01 (4H, s), 6.54 (1H, d, J=0.8Hz), 8.37 (1H, d, J=0.8Hz).

15 2) 8-(6-クロロピリミジン-4-イル)-1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン (12.79 g) のアセトン (50 ml) 溶液に4規定塩酸 (50 ml) を加え、50℃で1時間加熱した。減圧下にアセトンを除去し、残留物を2規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化して無色結晶の1-(6-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-オン (10.09 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.28 (4H, t, J=6.2Hz), 3.98 (4H, t, J=6.2Hz), 6.61 (1H, d, J=1.0Hz), 8.45 (1H, d, J=1.0Hz).

3) トリメチルスルホキソニウムヨード (10.56 g) のジメチルスルホキシド (50 ml) 溶液に60%油性水素化ナトリウム (1.84) を加え、室温で1時間攪拌した。氷 25 冷下に1-(6-クロロピリミジン-4-イル)ピペリジン-4-オン (8.50 g) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルから結晶化して無色結晶の6-(6-クロロピリミジン-4-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2,5]オクタン (5.67 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.47-1.58 (2H, m), 1.86-2.01 (2H, m), 2.76 (2H, s), 3.54-3.68 (2H, m), 4.00-4.11 (2H, m), 6.56 (1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 8.38 (1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ).

4) 6-(6-クロロピリミジン-4-イル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2,5]オクタン

- 5 (4.00 g) 及び 4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノン (3.38 g) の tert-ブチルアルコール (50 ml) 溶液にカリウム tert-ブトキシド (0.57 g) を加え、80℃で終夜加熱した。反応液を濃縮後、酢酸エチル (100 ml) で希釈し、0.5 規定塩酸および飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル) にて精製し、酢酸エチルとジエチルエーテルの混液から結晶化して無色結晶の 4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[1-(6-クロロ-4-ピリミジニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン (5.51 g) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.51-1.75 (4H, m), 3.32-3.48 (6H, m), 3.64-3.69 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.16-4.28 (2H, m), 6.52 (1H, d,  $J=0.6\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=0.6\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 3350, 2976, 2930, 1690, 1682, 1651, 1576, 1520, 1495, 1418  $\text{cm}^{-1}$ .

- 5) 4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[1-(6-クロロ-4-ピリミジニル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン (808 mg) をエタノール (30 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (50%含水, 242 mg) を加え、水素雰囲気下で終夜激しく攪拌した。触媒を除去し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/酢酸エチル = 1/10) にて精製することにより無色アモルファス状の 4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリミジニル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン (527 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.50-1.75 (4H, m), 3.30-3.4 (7H, m), 3.64-3.69 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.18-4.25 (2H, m), 6.52 (1H, dd,  $J=6.4, 1.0\text{Hz}$ ), 8.17 (1H, d,  $J=6.4\text{Hz}$ ), 8.58 (1H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ).

5) 4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリミジニル)ピペリ

ジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン (516 mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) 溶液に 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (4 ml) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をテトラヒドロフランから結晶化して無色結晶の 1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリミジニル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン塩酸塩 (435 mg) を得た。

- 6) 1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリミジニル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン塩酸塩 (197 mg) 及びトリエチルアミン (182 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、氷冷下 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (188 mg) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を 0.05 規定炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/酢酸エチル = 1/10) にて精製した。エタノールとジエチルエーテルの混液から結晶化して無色結晶の表題化合物 (154 mg) を得た。
- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-1.62 (4H, m), 3.22-3.30 (2H, m), 3.35-3.44 (4H, m), 3.54-3.59 (2H, m), 3.85 (2H, s), 4.13 (2H, br d, J=13.4Hz), 6.48 (1H, d, J=7.2Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, d, J=1.8Hz), 8.16 (1H, d, J=7.2Hz), 8.37 (1H, d, J=1.8Hz), 8.56 (1H, s).

IR (KBr): 2919, 1651, 1593, 1539, 1495, 1456, 1429 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 7 4

- 20 1-[1-(6-クロロピリミジン-4-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)ピペラジン-2-オン

- 実施例 7 3 と同様の方法で、1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリミジニル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン塩酸塩のかわりに 1-[1-(6-クロロピリミジン-4-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン塩酸塩を用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35-1.59 (4H, m), 3.24-3.30 (2H, m), 3.37-3.44 (4H, m), 3.53-3.58 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.95-4.20 (3H, br), 6.48 (1H, s), 7.63 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.96 (2H, d, J=8.8Hz), 7.96 (1H, d, J=1.8Hz), 8.34 (1H, s), 8.37 (1H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr): 2926, 1645, 1580, 1526, 1495, 1456, 1424  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 7 5

1-[1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)ピペラジン-2-オン

- 5 実施例 7 3 と同様の方法で、1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリミジニル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン塩酸塩のかわりに1-[1-(2-クロロピリミジン-4-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン塩酸塩を用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35-1.58 (4H, m), 3.24-3.58 (8H, m), 3.85 (2H, s),

- 10 3.95-4.25 (2H, br), 6.36 (1H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.4, 1.6\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, dd,  $J=8.4, 1.6\text{Hz}$ ), 7.95 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.96 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.00 (1H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 2928, 1651, 1590, 1537, 1495, 1456, 1429  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 7 6

- 15 1-[1-(6-ベンジルアミノピリミジン-4-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)ピペラジン-2-オン

実施例 7 3 と同様の方法で、1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリミジニル)ピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン塩酸塩のかわりに1-[1-(6-ベンジルアミノピリミジン-4-イル)-4-ヒドロキシピペリジン-4-イルメチル]ピペラジン-2-オン塩酸塩

- 20 を用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35-1.60 (4H, m), 3.12-3.26 (2H, m), 3.35 (2H, s),

- 3.37-3.42 (2H, m), 3.52-3.57 (2H, m), 3.83 (2H, s), 3.96 (2H, br d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 4.44 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.07 (1H, br t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.39 (1H, s), 7.31-7.35 (5H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 1.4\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.8, 1.4\text{Hz}$ ), 7.94 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, s), 8.35 (1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 3320, 2926, 1645, 1595, 1549, 1495, 1454, 1429  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 7 7

1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリミジニル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)ピペラジン-2-オン



実施例 7 3 と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリドのかわりに4-ビニルベンゼンスルホニルクロリドを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43-1.65 (4H, m), 3.25-3.39 (3H, m), 3.40 (2H, s),  
3.54-3.59 (2H, m), 3.78 (2H, s), 4.15 (2H, br d, J=12.8Hz), 4.60-4.80 (1H,  
5 br), 5.50 (1H, d, J=11.0Hz), 5.93 (1H, d, J=16.6Hz), 6.49 (1H, dd, J=6.2,  
1.0Hz), 6.78 (1H, dd, J=16.0, 11.0Hz), 7.59 (2H, d, J=8.4Hz), 7.76 (2H, d,  
J=8.4Hz), 8.15 (1H, d, J=6.2Hz), 8.55 (1H, d, J=1.0Hz).  
IR (KBr): 3320, 2928, 1651, 1593, 1539, 1504, 1497, 1429 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 7 8

10 1-(1-アセトイミドイルピペリジン-4-イルメチル)-4-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノン二塩酸塩

実施例 1 0 と同様の方法で、4-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンゼンスルホニル]-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩を用いて無色固体の表題化合物を得た。

15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.13 (2H, m), 1.60 (2H, m), 1.91 (1H, m), 2.24 (3H, s),  
2.90-3.40 (8H, m), 3.58 (2H, s), 3.85 (1H, m), 4.02 (1H, m), 5.43 (2H, s),  
7.22 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.55 (2H, d, J=8.4Hz), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz),  
8.32 (1H, s), 8.59 (1H, brs), 9.14 (1H, brs).  
IR (KBr): 3098, 1636, 1499, 1348, 1165 cm<sup>-1</sup>.

#### 20 実施例 7 9

4-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンゼンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン二塩酸塩

4-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンゼンスルホニル]-1-(ピペリジン-4-イルメチル)-2-ピペラジノン二塩酸塩 (209 mg) とクロロピリジン塩酸塩 (93  
25 mg) を重曹水に加え、ジクロロメタンで2回抽出し、乾燥後濃縮した。残渣にイソamilアルコール (10 ml) を加え130℃で15時間反応させた。反応液を濃縮して得られた残渣をジクロロメタンに溶解させ、1規定水酸化ナトリウム水溶液で洗浄し乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン: 10%アンモニア水含有メタノール = 7:1) にて精製し

て無色固体の 4-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンゼンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン (102 mg) を得た。  
得られた 4-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンゼンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノンを酢酸エチル (5 ml) に溶解させ、4 規定塩酸酢酸エチル溶液を加えて生じた沈殿物をろ取り、酢酸エチルで洗浄後乾燥して無色固体の表題化合物 (103 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.10 (2H, m), 1.65 (2H, m), 3.00-3.50 (8H, m), 3.59 (2H, s), 4.18 (2H, m), 5.60 (2H, s), 7.17 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.69 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, t,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, t,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.88 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.19 (2H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 9.38 (1H, s).

#### 実施例 80

##### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(4-ピリジル)ベンジル]-2-ピペラジノン

4-ベンジルオキシカルボニル-1-[4-(4-ピリジル)ベンジル]-2-ピペラジノン (401 mg) をエタノール (15 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (160 mg) を加え、水素気流下 4 時間激しく攪拌した。触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して得られた残留物に 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (261 mg)、炭酸ナトリウム (212 mg)、酢酸エチル (20 ml)、水 (20 ml) を加え、室温で 3 時間攪拌した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: メタノール = 10:1) にて精製して淡桃色結晶の表題化合物 (340 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.37 (4H, s), 3.89 (2H, s), 4.60 (2H, s), 7.27 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.45 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 8.53 (2H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.9, 1.9\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ), 7.88-7.98 (3H, m), 8.36 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 8.66 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ).

IR (KBr): 1651, 1346, 1167, 964, 696, 588  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 実施例 81

##### (S)-3-ベンジルオキシメチル-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン

- (S)-3-ベンジルオキシメチル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン (477 mg) に4規定塩酸酢酸エチル溶液 (15 ml) とエタノール (5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にTHF (15 ml)、トリエチルアミン (0.558 ml)、N,N-ジメチルアミノピリジン (触媒量) および 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (392 mg) を加え室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、アモルファス状の表題化合物 (216 mg) を得た。
- 10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.05 (1H, dt, J=12.0, 3.0Hz), 3.18-3.35 (1H, m), 3.85-3.98 (3H, m), 4.05 (1H, d, J=15.2Hz), 4.27 (1H, dd, J=9.5, 3.1Hz), 4.42 (2H, s), 4.66 (1H, t, J=2.6Hz), 5.01 (1H, d, J=15.2Hz), 6.98 (2H, d, J=8.6Hz), 7.12 (2H, t, J=8.6Hz), 7.16-7.33 (7H, m), 7.58 (1H, dd, J=8.9, 2.1Hz), 7.50 (1H, t, J=1.0Hz), 7.81-7.92 (4H, m), 8.41 (1H, s).
- 15 IR (KBr): 1651, 1522, 1337, 1161, 698 cm<sup>-1</sup>.

#### 実施例 8 2

#### (S)-3-ベンジル-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン

- (S)-3-ベンジル-4-(ベンジルオキシカルボニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-5,6-デヒドロ-2-ピペラジノン (479 mg) のエタノール (30 ml) 溶液に10%パラジウム炭素 (200 mg) を加え、水素気流下1時間激しく攪拌した。触媒を除去し、溶媒を減圧留去した。残留物に THF (20 ml)、トリエチルアミン (0.279 ml)、N,N-ジメチルアミノピリジン (触媒量) および 6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (313 mg) を加え室温で5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物に飽和炭酸水素ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製し、アモルファス状の表題化合物 (367 mg) を得た。
- 25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.74-2.85 (1H, m), 2.97-3.30 (2H, m), 3.30 (2H, d, J=6.0Hz),

3. 63-3. 77 (1H, m), 4. 45 (1H, d, J=14. 8Hz), 4. 59 (1H, d, J=14. 8Hz), 4. 74 (1H, t, J=5. 3Hz), 7. 07-7. 25 (1H, m), 7. 48-7. 60 (2H, m), 7. 72 (1H, d, J=8. 8Hz), 7. 80-7. 88 (3H, m), 8. 23 (1H, s).

IR (KBr): 1649, 1524, 1489, 1331, 1157, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

### 5 実施例 8 3

(S)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-3-イソプロピル-2-ピペラジノン

実施例 1 8 と同様の方法で、(S)-3-ベンジル-4-(ベンジルオキシカルボニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-5, 6-デヒドロ-2-ピペラジノンのかわりに  
10 に (S)-4-(ベンジルオキシカルボニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-3-イソプロピル-5, 6-デヒドロ-2-ピペラジノンを用いて、アモルファス状の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1. 07 (3H, d, J=6. 8Hz), 1. 14 (3H, d, J=6. 8Hz), 2. 21-2. 40 (1H, m), 2. 98-3. 08 (2H, m), 3. 48-3. 65 (1H, m), 3. 76-3. 90 (1H, m), 4. 22-4. 33  
15 (2H, m), 4. 42 (1H, d, J=14. 8Hz), 6. 90-7. 11 (4H, m), 7. 18 (1H, t, J=1. 3Hz), 7. 23 (1H, t, J=1. 1Hz), 7. 57 (1H, dd, J=8. 7, 2. 1Hz), 7. 77 (1H, t, J=1. 2Hz), 7. 81-7. 94 (4H, m), 8. 39 (1H, s).

IR (KBr): 1647, 1524, 1337, 1161, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

### 参考例 4 1

20 (S)-3-ベンジルオキシメチル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン

N-tert-ブトキシカルボニル-O-ベンジル-L-セリン (1. 48 g)、2, 2-ジメトキシエチル[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]アミン (1. 31 g) のアセトニトリル (50 ml) 溶液に、HOBt (842 mg)、WSC 塩酸塩 (1. 05 g) を氷冷下に加え室温で2時  
25 間攪拌した。N, N-ジメチルアミノピリジン (触媒量) を加え、更に一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加え、有機層を分液した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 20 : 1) で精製した。得られた生成物にp-トルエンスルホン酸 (856 mg)、トルエン (60 ml) を加え、30分間加熱還流した。放冷

後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール = 20 : 1）で精製し、アモルファス状の表題化合物（1.14 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.46 and 1.50 (total 9H, s), 3.62-3.86 (1H, m), 3.90-4.07 (1H, m), 4.39-4.58 (3H, m), 4.90-5.14 (2H, m), 5.30-5.50 (1H, m), 6.31-6.53 (1H, m), 7.11 (2H, d, J=7.0Hz), 7.17-7.22 (2H, m), 7.24-7.37 (7H, m), 7.76 (1H, s).

IR (KBr): 1705, 1680, 1524, 1670, 1125 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 4 2

#### 10 (S)-3-ベンジルオキシメチル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-ピペラジノン

(S)-3-ベンジルオキシメチル-4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン（1.13 g）をエタノール（80 ml）に溶解し、10%パラジウム炭素（1 g）を加え、中圧還元装置を用いて9時間接触還元が付した。触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して、無色アモルファス状の表題化合物（1.02 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.46 (9H, s), 3.08-3.23 (1H, m), 3.30-4.35 (7H, m), 4.54 (2H, s), 4.55-4.80 (1H, m), 5.15-5.43 (1H, m), 7.07 (2H, d, J=8.4Hz), 7.20 (2H, s), 7.26-7.40 (7H, m), 7.79 (1H, s).

20 IR (KBr): 1698, 1655, 1524, 1414, 1167 cm<sup>-1</sup>.

#### 参考例 4 3

#### (S)-3-ベンジル-4-(ベンジルオキシカルボニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン

参考例 4 1 と同様の方法で、N-ベンジルオキシカルボニル-L-フェニルアラニンと 2, 2-ジメトキシエチル[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]アミンを用いて無色アモルファス状の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2.91-3.10 (2H, m), 4.43-5.23 (5H, m), 5.29-5.64 (1H, m), 6.17-6.48 (1H, m), 7.05-7.40 (16H, m), 7.84 (1H, s).

IR (KBr): 1713, 1678, 1524, 1445, 1420, 1304 cm<sup>-1</sup>.

## 参考例 4 4

(S)-4-(ベンジルオキシカルボニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-3-イソプロピル-2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピラジン

- 参考例 4 1 と同様の方法で、N-ベンジルオキシカルボニル-L-バリンと 2, 2-ジメト  
5 キシエチル[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]アミンを用いて無色アモルファス状の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.86-1.06 (6H, m), 1.90-2.20 (1H, m), 4.48-4.84 (3H, m), 5.17-5.23 (2H, m), 5.48-5.67 (1H, m), 6.29-6.48 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.27 (1H, s), 7.37 (9H, s), 7.85 (1H, s).

- 10 IR (KBr): 1709, 1680, 1524, 1420, 1399, 1277, 1256 cm<sup>-1</sup>.

## 参考例 4 5

4-[(E)-2-(4-クロロフェニル)エテニルスルホニル]-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン

- 参考例 6 と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリドのかわりに  
15 (E)-2-(4-クロロフェニル)エテニルスルホニルクロリドを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.36-3.44 (2H, m), 3.45-3.53 (2H, m), 3.97 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.64 (1H, d, J=15.6Hz), 7.36 (2H, d, J=8.1Hz), 7.43 (4H, s), 7.50 (1H, d, J=15.6Hz), 7.62 (2H, d, J=8.1Hz).

## 20 参考例 4 6

1-(4-シアノベンジル)-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノン

- 参考例 6 と同様の方法で、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリドのかわりに  
4-ビニルベンゼンスルホニルクロリドを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。  
25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.32 (4H, s), 3.81 (2H, s), 4.60 (2H, s), 5.50 (1H, d, J=11.0Hz), 5.92 (1H, d, J=17.7Hz), 6.72 (1H, dd, J=17.7, 11.0Hz), 7.30 (2H, d, J=8.2Hz), 7.54-7.65 (4H, m), 7.75 (2H, d, J=8.4Hz).

## 参考例 4 7

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(5-シアノ-2-ピリジルメチル)-2-ピペラジノン

参考例 2 と同様の方法で、4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノンと2-クロロメチル-5-シアノピリジンをを用いて無色結晶の 4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(5-シアノ-2-ピリジルメチル)-2-ピペラジノンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.48 (9H, s), 3.46-3.54 (2H, m), 3.64-3.72 (2H, m), 4.16 (2H, s), 4.76 (2H, s), 7.46 (1H, d, J=8.2Hz), 7.95 (1H, dd, J=8.2, 2.2Hz), 8.82 (1H, d, J=2.2Hz).

参考例 11 と同様の方法で、4-(tert-ブトキシカルボニル)-1-(5-シアノ-2-ピリジルメチル)-2-ピペラジノンをを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.38-3.47 (2H, m), 3.58-3.65 (2H, m), 3.84 (2H, s), 4.67 (2H, s), 7.37 (1H, d, J=8.1Hz), 7.62 (1H, dd, J=8.9, 1.9Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 7.85-7.98 (4H, m), 8.36 (1H, s), 8.71-8.74 (1H, m).

#### 参考例 48

#### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(7-シアノ-2-ナフチルメチル)-2-ピペラジノン

15 参考例 47 と同様の方法で、4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-ピペラジノンと2-ブロモメチル-7-シアノナフタレンを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.37 (4H, m), 3.90 (2H, s), 4.72 (2H, s), 7.44 (1H, dd, J=8.4, 1.6Hz), 7.56-7.65 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.75-7.82 (2H, m), 7.83-7.96 (4H, m), 8.15 (1H, s), 8.34 (1H, s).

#### 20 参考例 49

#### 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン

1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (3.85 g) およびトリエチルアミン (12.5 ml) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、2-クロロエタンスルホニルクロリド (4.08 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を 0℃ で滴下し、その後 0℃ で 4 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、無色結晶の 1-(4-シアノベンジル)-4-ビニルスルホニル-2-ピペラジノン (3.15 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.35-3.49 (4H, m), 3.92 (2H, s), 4.67 (2H, s), 6.15 (1H, dd,  $J=8.6, 1.0\text{Hz}$ ), 6.34 (1H, dd,  $J=16.4, 1.0\text{Hz}$ ), 6.46 (1H, dd,  $J=16.4, 8.6\text{Hz}$ ), 7.38 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.66 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ).

- 1-(4-シアノベンジル)-4-ビニルスルホニル-2-ピペラジノン (1.53 g)、4-クロロサリチルアルデヒド (0.94 g) の tert-ブタノール (20 ml) 溶液に、tert-ブトキシカリウム (187 mg) を加えて4日間還流させた。反応液を減圧濃縮した後、析出した結晶をアセトン-エタノールで洗浄し、淡褐色結晶の表題化合物 (0.88 g) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.35-3.45 (2H, m), 3.50-3.60 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.87 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, dd,  $J=8.2, 1.8\text{Hz}$ ), 7.14 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, s), 7.37 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.64 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

#### 参考例 50

- 4-(5-クロロベンゾフラン-2-スルホニル)-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノ  
ン

- 1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (3.78 g) およびトリエチルアミン (6.27 ml) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、クロロメタンスルホニルクロリド (2.68 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を0℃で滴下し、その後0℃で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、重曹水、飽和食塩水で洗浄、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:2) に付し、無色結晶の 4-クロロメチルスルホニル-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン (4.01 g) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.38 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 3.73 (2H, t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 4.20 (2H, s), 4.57 (2H, s), 4.67 (2H, s), 7.38 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).
- 4-クロロメチルスルホニル-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン (3.20 g)、5-クロロサリチルアルデヒド (2.29 g)、炭酸カリウム (1.48 g)、ヨウ化カリウム (1.62 g) および DMF (80 ml) の混合物を80℃で2日間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=



1 : 1) に付し、無色結晶の表題化合物 (384 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 3.33-3.41 (2H, m), 3.55-3.63 (2H, m), 4.07 (2H, s), 4.61 (2H, s), 7.30 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, s), 7.47-7.49 (2H, m), 7.58 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.68-7.72 (1H, m).

5 参考例 5 1

4-[4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(4-ピリジル)アミノメチル]ベンゼンスルホニル]-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン

- 4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ピリジン (971 mg) の DMF (20 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (200 mg) を加え、室温で 1 時間半攪拌した。1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン塩酸塩および 4-(プロモメチル)ベンゼンスルホニルクロリドを用いて参考例 6 と同様の方法で得た 4-[4-(プロモメチル)ベンゼンスルホニル]-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン (1.79 g) の DMF (10 ml) 溶液を加え、さらに 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 90 : 10) に付し、無色アモルファス状の表題化合物 (734 mg) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.47 (9H, s), 3.25-3.40 (4H, m), 3.79 (2H, s), 4.61 (2H, s), 5.01 (2H, s), 7.18 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.32 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.42 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.63 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.76 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 8.50 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ).

参考例 5 2

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

- N-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)エチレンジアミン (4.51 g) と 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (2.59 g) の THF (110 ml) 溶液に酢酸 (1.48 ml) を加え室温で 30 分間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.86 g) を加えさらに室温で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : メタノール = 9 : 1) にて精製し、アモルファス

5 状の 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[2-[N-(6-クロロナフタレン-2-スルホ  
 ニル)アミノ]エチル]アミノ]ピペリジン (5.78 g) を得た。1-(tert-ブトキシカ  
 ルボニル)-4-[N-[2-[N-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)アミノ]エチル]アミ  
 ノ]ピペリジン (468 mg) を THF (10 ml) に溶解し、0℃にて塩化クロロアセチル  
 10 (136 mg) の THF (1 ml) 溶液を滴下し、つづいてトリエチルアミン (152 mg) の  
 THF (1 ml) 溶液を加えた。0℃で2時間撹拌した後、1,8-ジアザビスクロ  
 [5.4.0]-7-ウンデセン (457 mg) の THF (1 ml) 溶液、DMF (5 ml) を加えて室温  
 で一週間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩  
 水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をエタノールで結晶化させ、表題化合物 (366  
 10 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 1.40-1.56 (4H, m), 2.64-2.83 (2H, m),  
 3.27-3.48 (4H, m), 3.79 (2H, s), 4.09-4.26 (2H, m), 4.43-4.65 (2H, m), 7.61  
 (1H, dd, J=8.9, 1.9Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.90-7.97 (3H, m), 8.35  
 (1H, s).

#### 15 参考例 53

##### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピ ロリジニルメチル]-2-ピペラジノン

参考例 27 と同様の方法で、trans-4-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロ  
 ヘキサン-1-イルメタノールのかわりに1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン  
 20 -3-イルメタノールを用いて、淡黄緑色油状の 4-ベンジルオキシカルボニル-1-  
 [1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジニルメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ  
 ピラジン-2-オンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 1.50-1.70 (1H, m), 1.85-2.08 (1H, m),  
 2.40-2.60 (1H, m), 2.92-3.15 (1H, m), 3.20-3.80 (5H, m), 4.32 (2H, s), 5.22  
 25 (2H, s), 5.40-5.58 (1H, m), 6.19-6.50 (1H, m), 7.38 (5H, m).

参考例 18 と同様の方法で、4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシ  
 カルボニル)-3-ピロリジニルメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-2-オンを  
 用いて、淡桃色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 1.47-1.65 (1H, m), 1.72-1.97 (1H, m),

2.32-2.56 (1H, m), 2.86-3.62 (10H, m), 3.77 (2H, s), 7.61 (1H, dd, J=8.9, 1.9Hz), 7.79 (1H, dd, J=8.7, 1.7Hz), 7.91-7.98 (3H, m), 8.36 (1H, s).

参考例 5 4

4-(3-ブロモベンゼンスルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジ  
5 ルメチル]-2-ピペラジノン

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン (1.19 g)、炭酸ナトリウム (848 mg)、酢酸エチル (40 ml)、水 (20 ml) の混合物に 3-ブロモベンゼンスルホニルクロリド (1.02 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルカラム  
10 クロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) に付し、無色結晶の表題化合物 (1.05 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00-1.28 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.43-1.62 (2H, m), 1.70-1.93 (1H, m), 2.55-2.75 (2H, m), 3.10-3.50 (6H, m), 3.74 (2H, s), 4.00-4.18 (2H, m), 7.41-7.52 (1H, m), 7.70-7.82 (2H, m), 7.94 (1H, t, J=1.8Hz).

参考例 5 5

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-4-[4-[(E)-2-クロロエ  
20 テニル]ベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノン

4-[4-(ブロモメチル)ベンゼンスルホニル]-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-  
20 ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン (2.85 g) の DMF (30 ml) 溶液に酢酸カリウム (1.58 g) を加え、60℃で 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をメタノール (50 ml) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液、290 mg) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、  
25 水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮した。析出した結晶をエーテルで洗浄し、無色結晶の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-4-[4-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノンの (2.02 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95-1.20 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.38-1.58 (2H, m),

1. 65-1.90 (1H, m), 2. 25-2.75 (3H, m), 3. 10-3.47 (6H, m), 3. 72 (2H, s),  
3. 95-4.15 (2H, m), 4. 82 (2H, d, J=4.8Hz), 7. 57 (2H, d, J=8.5Hz), 7. 77 (2H,  
d, J=8.5Hz).

塩化オキサリル (0.70 ml) のジクロロメタン (60 ml) 溶液に -70℃ でジメチ  
5 ルスルホキシド (0.85 ml) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を滴下した。10分  
後、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-4-[4-(ヒドロキシメ  
チル)ベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノンの (1.87 g) のジクロロメタン (20  
ml) 溶液を滴下し、-65℃ 前後で1時間攪拌した。トリエチルアミン (2.79 ml)  
を加え、-60℃ から -30℃ でさらに2時間攪拌した。反応液をジクロロメタ  
10 ンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカ  
ゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、析出した結晶をエーテル  
で洗浄し、無色結晶の1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-  
4-[4-ホルミルベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノン (2.02 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00-1.30 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.45-1.60 (2H, m),  
15 1.70-1.95 (1H, m), 2.53-2.73 (2H, m), 3.12-3.50 (6H, m), 3.76 (2H, s),  
3.98-4.18 (2H, m), 7.98 (2H, d, J=8.5Hz), 8.10 (2H, d, J=8.5Hz), 10.14 (1H,  
s).

塩化クロム(II) (737 mg) のTHF (10 ml) 懸濁液に、1-[1-(tert-ブトキシカルボ  
ニル)-4-ピペリジルメチル]-4-[4-ホルミルベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノ  
20 ン (466 mg) とクロロホルム (0.160 ml) のTHF (7 ml) 溶液を加え、1時間加熱  
還流した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮し  
た。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチ  
ル = 1 : 2) に付し、無色結晶の表題化合物 (235 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97-1.30 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.35-1.57 (2H, m),  
25 1.66-1.89 (1H, m), 2.55-2.73 (2H, m), 3.08-3.48 (6H, m), 3.71 (2H, s),  
3.99-4.16 (2H, m), 6.82 (2H, d, J=13.8Hz), 6.90 (1H, d, J=13.8Hz), 7.48 (2H,  
d, J=8.6Hz), 7.75 (2H, d, J=8.6Hz).

#### 参考例 56

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシ-4-ピペリジンカルボアルデヒド

- 6-(tert-ブトキシカルボニル)-1-オキサ-6-アザスピロ[2,5]オクタン (17.5 g) のメタノール (250 ml) 溶液にp-トルエンスルホン酸水和物 (285 mg) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を氷冷したヘキサンから結晶化させ、無色固体の1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシ-4-ピペリジンメタノール (9.32 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 1.30-1.87 (4H, m), 3.05-3.23 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.51 (2H, d, J=6.0Hz), 3.68-3.83 (2H, m).

- 塩化オキサリル (4.36 ml) のジクロロメタン (220 ml) 溶液に-70℃でジメチルスルホキシド (5.32 ml) のジクロロメタン (20 ml) 溶液を滴下した。30分後、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシ-4-ピペリジンメタノールの (6.13 g) のジクロロメタン (60 ml) 溶液を滴下し、-65℃前後で1時間攪拌した。トリエチルアミン (17.4 ml) を加え、-60℃から0℃でさらに2時間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=3:1) に付し、無色固体の表題化合物 (6.32 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 1.65-1.80 (4H, m), 3.10-3.27 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.71-3.88 (2H, m), 9.57 (1H, s).

#### 参考例 57

- 20 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシ-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン

- 1-(ベンジルオキシカルボニル)エチレンジアミン (1.94 g) と 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシ-4-ピペリジンカルボアルデヒド (2.43 g) のTHF (50 ml) 溶液に酢酸 (0.572 ml) を加え室温で1時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.12 g) を加え室温でさらに4時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル (40 ml) とTHF (20 ml) に溶解し、トリエチルアミン (2.09 ml) を加え、つづいて0℃にて塩化クロロアセチル (0.796 ml) の酢酸エチル (5 ml) 溶液を滴下し、0℃で2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食

塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1→0：1）にて精製し、得られたアモルファス状物（3.81 g）をDMF（50 ml）に溶解させ、氷冷下で水素化ナトリウム（306 mg）を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）に付し、淡黄色シラップ状の表題化合物（2.84 g）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.30-1.80 (4H, m), 1.45 (9H, s), 3.00-3.20 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.35-3.90 (8H, m), 4.18 (2H, s), 5.16 (2H, s), 7.36 (5H, m).

#### 10 参考例 58

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシ-4-ピペリジルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

参考例 18 と同様の方法で、4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシ-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.25-1.70 (4H, m), 1.42 (9H, s), 2.94-3.13 (2H, m), 3.17 (3H, s), 3.30-3.82 (8H, m), 3.79 (2H, s), 7.60 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ ), 7.90-7.98 (3H, m), 8.35 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ).

#### 参考例 59

20 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メタンスルホニルアミノ-4-ピペリジルメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-2-オン

4-アミノメチル-1-ベンジル-4-メタンスルホニルアミノピペリジン（2.97 g）と  $N$ -(2,2-ジエトキシエチル)- $L$ -グリシン（3.90 g）のアセトニトリル（50 ml）溶液にWSC（2.30 g）を加えて室温で攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルおよび水を加えて分配させ、有機層を水、重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝95：5）にて精製して、シラップ状の1-ベンジル-4-[ $N$ -[ $N$ -(2,2-ジエトキシエチル)- $L$ -グリシル]アミノメチル]-4-メタンスルホニルアミノピペリジン（4.44 g）を得た。1-ベンジル-4-[ $N$ -[ $N$ -(2,2-

ジエトキシエチル)-2-グリシル]アミノメチル]-4-メタンスルホニルアミノピペ  
 リジン (3.49 g) を1,2-ジクロロエタン (90 ml) に溶解させ、p-トルエンスルホ  
 ン酸水和物 (1.10 g) を加えて80℃で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した  
 5 後、酢酸エチルを加え、飽和重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られ  
 た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=20:  
 1)にて精製してアモルファス状の 4-ベンジルオキシカルボニル-1-(1-ベンジル  
 -4-メタンスルホニルアミノ-4-ピペリジルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジ  
 ン-2-オン (2.02 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.80-1.90 (4H, m), 2.27-2.44 (2H, m), 2.55-2.70 (2H, m),  
 10 3.05 (3H, s), 3.51 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.31 (2H, s), 5.20 (2H, s), 5.87-6.02  
 (1H, m), 6.31-6.49 (1H, m), 7.20-7.42 (10H, m).

4-ベンジルオキシカルボニル-1-(1-ベンジル-4-メタンスルホニルアミノ-4-ピペ  
 リジルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-2-オン(1.97 g)の1,2-ジクロロ  
 エタン (20 ml) 溶液にクロロ炭酸1-クロロエチル (0.432 ml) を加え、80℃で  
 15 15分間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣にメタノール (0.20 ml) を加  
 えて80℃で30分間攪拌した。反応液を濃縮した後、酢酸エチル (20 ml)、飽  
 和重曹水 (20 ml)、二炭酸ジ-tert-ブチル (1.00 g) を加えて室温で攪拌した。  
 有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルカ  
 ラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:2) に付し、アモルファス  
 20 状の表題化合物 (1.28 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 1.70-1.93 (4H, m), 3.07 (3H, s), 3.20-3.40  
 (2H, m), 3.62-3.80 (2H, m), 3.91 (2H, brs), 4.32 (2H, s), 4.25-4.40 (1H, m),  
 5.21 (2H, s), 5.87-6.03 (1H, m), 6.33-6.51 (1H, m), 7.38 (5H, m).

#### 参考例 60

25 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メタンスルホニルアミノ-4-ピペリジルメチ  
 ル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

参考例 18 と同様の方法で、4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシ  
 カルボニル)-4-メタンスルホニルアミノ-4-ピペリジルメチル]-1,2,3,4-テトラ  
 ヒドロピラジン-2-オンを用いて、アモルファス状の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.60-1.90 (4H, m), 3.04 (3H, s), 3.15-3.90 (12H, m), 4.35 (1H, s), 7.60 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{Hz}$ ), 7.80 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ), 7.90-8.00 (3H, m), 8.36 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ).

## 参考例 6 1

- 5 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メタンスルホニルアミノ-4-ピペリジルメチル]-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン  
4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メタンスルホニルアミノ-4-ピペリジルメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-2-オン (1.20 g) をエタノール (20 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (240 mg) を加え、水素気流下一晩激しく攪拌した。触媒を除去した後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をジクロロメタン (30 ml) に溶解させた。N-エチルジイソプロピルアミン (0.600 ml) を加えた後、氷冷下にて7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニルクロリド (961 mg) のジクロロメタン (15 ml) 溶液を少しずつ加え0℃で1時間攪拌した。反応液を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製した。得られたアモルファス状物 (1.01 g) のメタノール/THF (1:1, 40 ml) 溶液に氷冷水素化ホウ素ナトリウム (91 mg) を加え0℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し残渣に水および少量の酢酸を加えた後酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後乾燥した。溶媒を濃縮して得られた残渣をTHF (20 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (1.60 ml) を加え、つづいて0℃にて塩化メタンスルホニル (0.267 ml) のTHF溶液 (3 ml) を加え室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、5%硫酸水素カリウム水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) にて精製してアモルファス状の表題化合物 (765 mg) を得た。
- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.68-1.90 (4H, m), 3.06 (3H, s), 3.22-3.40 (2H, m), 3.50-3.90 (8H, m), 3.96 (2H, s), 4.48 (1H, s), 4.89 (2H, s), 6.93 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.01 (1H, dd,  $J=8.1, 1.9\text{Hz}$ ), 7.16 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, s).

## 参考例 6 2



1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]イソニペコチン酸

- 4-アミノメチル-1-(tert-ブトキシカルボニル)イソニペコチン酸tert-ブチル (9.8 g) と N-(2,2-ジエトキシエチル)-7-グリシン (9.76 g) のアセトニトリル (100 ml) 溶液にWSC (6.33 g) を加えて室温で7時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣に、酢酸エチルおよび水を加えて分配させ、有機層を水、重曹水、クエン酸水溶液、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) にて精製して、シラップ状の1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[N-(2,2-ジエトキシエチル)-7-グリシル]アミノメチル]イソニペコチン酸tert-ブチル (12.1 g) を得た。1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[N-[N-(2,2-ジエトキシエチル)-7-グリシル]アミノメチル]イソニペコチン酸tert-ブチル (12.0 g) をトルエン (180 ml) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸水和物 (270 mg) を加えて110℃で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1) にて精製しての 4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-2-オン (5.12 g) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.50 (2H, m), 1.44, (9H, s), 1.46 (9H, s), 1.90-2.10 (2H, m), 2.73-2.95 (2H, m), 3.63 (2H, br), 3.83-4.06 (2H, m), 4.30 (2H, s), 5.21 (2H, s), 5.39-5.55 (1H, m), 6.23-6.44 (1H, m), 7.37 (5H, m).

- 参考例18と同様の方法で、4-ベンジルオキシカルボニル-1-[1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-1,2,3,4-テトラヒドロピラジン-2-オン (5.10 g) を用いてアモルファス状の 1-[1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (4.21 g) を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.25-1.50 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.80-2.00 (2H, m), 2.68-2.90 (2H, m), 3.26-3.70 (6H, m), 3.77 (2H, s), 3.70-4.00 (2H, m), 7.61 (1H, dd, J=8.9, 1.9Hz), 7.78 (1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 7.91-7.98 (3H,

m), 8.34 (1H, d, J=1.4Hz).

1-[1,4-ビス(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-4-(6-クロロナフ  
タレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (3.11 g) のトルエン (15 ml) 溶液にト  
リフルオロ酢酸 (10 ml) を加え、室温で2時間半攪拌した。反応液を濃縮し、得  
5 られた残渣にTHF (20 ml)、水 (20 ml)、炭酸ナトリウム (1.59 g)、二炭酸ジ  
-tert-ブチル (2.18 g) を加えて室温で2時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮し  
た後、水、エーテルを加え、分液した。水層に10%クエン酸水を加え、酸性と  
し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。析出  
した結晶をエーテルで洗浄し、無色結晶の表題化合物 (2.26 g) を得た。

10 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.20-1.50 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.90-2.08 (2H, m),  
2.65-2.95 (2H, m), 3.30-3.70 (6H, m), 3.75-4.10 (2H, m), 3.82 (2H, s), 7.58  
(1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.6, 1.6Hz), 7.86-8.00 (3H, m), 8.39  
(1H, s).

#### 参考例 6 3

15 1-[4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリ  
ジルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オ  
キソ-1-ピペラジニルメチル]イソニペコチン酸 (5.66 g) のトルエン (100 ml)  
溶液にトリエチルアミン (1.67 ml)、アジ化ジフェニルホスホリル (2.59 ml)  
20 を加え、室温で1時間、100℃で30分間攪拌した。反応液にベンジルアルコ  
ール (1.57 ml) を加え、100℃でさらに一晩攪拌した。反応液を濃縮し、得ら  
れた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:  
1) にて精製して、アモルファス状の表題化合物 (7.42 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42 (9H, s), 1.35-2.00 (4H, m), 2.77-2.95 (2H, m),  
25 3.05-3.35 (4H, m), 3.55-3.90 (6H, m), 4.47 (1H, s), 5.02 (2H, s), 7.30-7.45  
(5H, m), 7.60 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.75 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.88-  
7.98 (3H, m), 8.32 (1H, s).

#### 参考例 6 4

2-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-2-(4-シ

アノフェニル) 酢酸メチル

4-ブロモフェニル酢酸 (2.15 g)、四塩化炭素 (2 ml)、塩化チオニル (2.88 ml) の混合物を 65℃ で 30 分間攪拌した。N-ブロモコハク酸イミド (2.14 g)、四塩化炭素 (10 ml)、48% 臭化水素酸 (2 滴) を加え、80℃ で 2 時間攪拌した。

- 5 反応液を濃縮して得られた残渣にメタノール (20 ml) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮し、黄色油状の 2-ブロモ-2-(4-ブロモフェニル) 酢酸メチル (2.91 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.79 (3H, s), 5.30 (1H, s), 7.42 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.51

- 10 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ).

1-(tert-ブトキシカルボニル)エチレンジアミン (881 mg)、炭酸カリウム (1.17 g) およびアセトニトリル (18 ml) の混合物に 2-ブロモ-2-(4-ブロモフェニル) 酢酸メチル (1.39 g) のアセトニトリル (7 ml) 溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。

- 15 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製し、得られた黄色シラップ状物 (1.66 g) を THF (20 ml) に溶解させ、トリエチルアミン (0.896 ml) を加え、つづいて 0℃ にて塩化クロロアセチル

(0.408 ml) の THF (5 ml) 溶液を滴下し、0℃ で 20 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をカラムクロ

- 20 マトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) にて精製し、得られたシラップ状物 (1.83 g) を DMF (20 ml) に溶解させ、水素化ナトリウム (160 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

- (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) に付し、2-(4-ブロモフェニル)-2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル] 酢酸メチル (1.28 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 3.16 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 3.20-3.50 (3H, m), 3.63 (1H, d,  $J=15.0\text{Hz}$ ), 3.88 (3H, s), 5.37 (1H, br), 7.18 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.55 (2H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ).

2-(4-ブロモフェニル)-2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-1-ピペラジ

ニル]酢酸メチル (1.28 g)、シアン化亜鉛 (211 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (139 mg)、DMF (10 ml) の混合物を 80℃ で 6 時間加熱した。放冷後、反応液に酢酸エチル、水、少量のアンモニア水を加えた。有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=1：1) にて精製し、黄色シラップ状の 2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-2-(4-シアノフェニル)酢酸メチル (1.01 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.44 (9H, s), 3.13 (1H, d, J=15.0Hz), 3.24-3.52 (4H, m), 3.69 (1H, d, J=15.0Hz), 3.90 (3H, s), 5.31 (1H, br), 7.44 (2H, d, J=8.7Hz), 7.72 (2H, d, J=8.7Hz).

参考例 11 と同様の方法で、2-[4-(tert-ブトキシカルボニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-2-(4-シアノフェニル)酢酸メチル (1.01 g) を用いてアモルファス状の表題化合物 (673 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.12 (1H, d, J=15.0Hz), 3.24-3.48 (4H, m), 3.62 (1H, d, J=15.0Hz), 3.84 (3H, s), 6.06-6.16 (1H, m), 7.36 (2H, d, J=8.4Hz), 7.57 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 7.67 (2H, d, J=8.4Hz), 7.85-7.94 (4H, m), 8.40 (1H, s).

#### 参考例 65

#### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2,6-ピペラジンジオン

イミノ二酢酸ジエチル (1.89 g) およびトリエチルアミン (2.09 ml) の DMF (20 ml) - THF (20 ml) 溶液に、6-クロロナフタレン-2-スルホニルクロリド (2.87 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル=2：1) にて精製し、無色結晶の N-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)イミノ二酢酸ジエチル (5.99 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.17 (6H, t, J=7.2Hz), 4.08 (4H, q, J=7.2Hz), 4.26 (4H, s), 7.55 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.83-7.95 (4H, m), 8.41 (1H, s).

N-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)イミノ二酢酸ジエチル (5.99 g) をメタノール (30 ml) に溶解し、1N水酸化ナトリウム (24 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、1N塩酸を加え酸性にし、酢酸エチルで抽出

した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮して、無色結晶の N-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)イミノ二酢酸 (2.00 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.12 (4H, s), 7.68 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.16-8.25 (2H, m), 8.54 (1H, s).

- 5 N-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)イミノ二酢酸 (358 mg) およびトリエチルアミン (0.153 ml) のアセトニトリル (10 ml) 溶液に、クロロ炭酸イソブチル (0.130 ml) を加え、0℃で30分間攪拌した。アンモニア水 (0.5 ml) を加え、さらに30分間攪拌した。1N塩酸 (10 ml) を加えて析出した結晶を水で洗浄し、淡黄色固体の N-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)イミノ二酢酸モノアミド

- 10 (286 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.94 (2H, s), 4.12 (2H, s), 7.27 (1H, brs), 7.63 (1H, brs), 7.69 (1H, dd,  $J=8.6, 2.0\text{Hz}$ ), 7.89 (1H, dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.16-8.26 (2H, m), 8.55 (1H, s).

- イミノ二酢酸モノアミド (286 mg) のTHF (10 ml) 溶液に、0℃でN,N'-カルボニルジイミダゾール (114 mg) のTHF (2 ml) 溶液を加え、6時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル= 1:1) にて精製し、無色結晶の表題化合物 (175 mg) を得た。

- 15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.16 (4H, s), 7.57-7.67 (2H, m), 7.77 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ), 7.91-7.90 (3H, m), 8.37 (1H, s).

## 20 参考例 6 6

### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-シアノベンジル)-1,4-ジアゼパン-2-オン

- 参考例 5 2 と同様の方法で、N-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)プロピレンジ  
25 アミン塩酸塩と 4-シアノベンズアルデヒドを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.68-1.84 (2H, m), 3.30-3.38 (2H, m), 3.56 (2H, t,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 4.16 (2H, s), 4.47 (2H, s), 7.22 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.52 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.59 (1H, dd,  $J=8.9, 1.9\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, dd,  $J=8.7, 1.7\text{Hz}$ ), 7.87-7.97

(3H, m), 8.41 (1H, s).

# 参考例 67

## 4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-1-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1,4-ジアゼパン-5-オン

- 5 2,2-ジエトキシエチルアミン (2.66 g)、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジンカルボアルデヒド (4.27 g)、および酢酸 (1.14 ml) の THF (100 ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4.24 g) を加え室温で 5 時間攪拌し、さらにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4.24 g) を加え一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた黄色油状物 (6.64 g) をアセトニトリル (120 ml) に溶解させ、L-β-アラニン (6.63 g)、WSC (2.78 g) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2) にて精製して、淡黄色油状物 (6.31 g) を得た。その
- 15 一部 (5.53 g) をトルエン (100 ml) に溶解させ、p-トルエンスルホン酸水和物 (95 mg) を加えて 110℃で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 1) にて精製して、1-ベンジルオキシカルボニル-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-
- 20 1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-1,4-ジアゼピン-5-オン (1.82 g) を得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00-1.33 (2H, m), 1.44, (9H, s), 1.50-1.67 (2H, m), 1.67-1.95 (1H, m), 2.50-2.85 (4H, m), 3.20-3.60 (2H, m), 3.90-4.20 (4H, m), 4.95-5.25 (1H, m), 5.21 (2H, s), 6.35-6.60 (1H, m), 7.38 (5H, m).

参考例 18 と同様の方法で、1-ベンジルオキシカルボニル-4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-1,4-ジアゼピン-5-オンを用いて、アモルファス状の表題化合物を得た。

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.95-1.80 (5H, m), 1.43 (9H, s), 2.52-2.72 (2H, m), 2.72-2.85 (2H, m), 3.05-3.45 (6H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.95-4.15 (2H, m), 7.59 (1H, dd, J=8.8, 2.0Hz), 7.74 (1H, dd, J=8.6, 1.8Hz), 7.87-7.96 (3H, m).

8.32 (1H, s).

#### 実施例 8 4

##### 1-(4-アミジノベンジル)-4-[(E)-2-(4-クロロフェニル)エテニルスルホニル]-2-ピペラジノン塩酸塩

- 5 実施例 4 と同様の方法で、4-[(E)-2-(4-クロロフェニル)エテニルスルホニル]-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノンを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.38-3.50 (4H, m), 3.90 (2H, s), 4.65 (2H, s), 7.43-7.57 (6H, m), 7.73-7.85 (4H, m), 9.10 (2H, brs), 9.35 (2H, brs).

#### 実施例 8 5

- 10 1-(4-アミジノベンジル)-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 4 と同様の方法で、1-(4-シアノベンジル)-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノンを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

- $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.23-3.40 (4H, m), 3.73 (2H, s), 4.59 (2H, s), 5.50 (1H, d,  $J=11.1\text{Hz}$ ), 6.07 (1H, d,  $J=17.5\text{Hz}$ ), 6.87 (1H, dd,  $J=17.5, 11.1\text{Hz}$ ), 7.39 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.72-7.85 (6H, m), 9.11 (2H, brs), 9.35 (2H, brs).

#### 実施例 8 6

##### 1-(5-アミジノ-2-ピリジルメチル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン二塩酸塩

- 20 実施例 4 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(5-シアノ-2-ピリジルメチル)-2-ピペラジノンを用いて、粉末状の表題化合物を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.46 (4H, brs), 3.77 (2H, s), 4.64 (2H, s), 7.42 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.9, 2.1\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ ), 8.07 (1H, dd,  $J=8.4, 2.2\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=8.9\text{Hz}$ ), 8.25-8.34 (3H, m), 8.61 (1H, s), 8.83 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 9.20 (2H, brs), 9.49 (2H, brs).

#### 実施例 8 7

##### 1-(7-アミジノ-2-ナフチルメチル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 4 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(7-シアノ-

2-ナフチルメチル)-2-ピペラジノンを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.23-3.50 (4H, m), 3.84 (2H, s), 4.68 (2H, s), 7.44 (1H, dd,  $J=8.4, 1.6\text{Hz}$ ), 7.69-7.93 (5H, m), 8.09 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.15 (1H, dd,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.20-8.31 (2H, m), 8.42 (1H, s), 8.60 (1H, s), 9.00-9.70 (4H, br).

5 実施例 8.8

1-(4-アミノベンジル)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 4 と同様の方法で、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノンを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.32-3.42 (2H, m), 3.48-3.58 (2H, m), 3.90 (2H, s), 4.65 (2H, s), 4.99 (2H, s), 7.07 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=8.0, 1.9\text{Hz}$ ), 7.43-7.52 (4H, m), 7.78 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 9.14 (2H, brs), 9.36 (2H, brs).

実施例 8.9

1-(4-アミノベンジル)-4-(5-クロロベンゾフラン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

15

実施例 4 と同様の方法で、4-(5-クロロベンゾフラン-2-スルホニル)-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノンを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.26-3.40 (2H, m), 3.55-3.66 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.58 (2H, s), 7.39 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 7.71 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, d,  $J=0.6\text{Hz}$ ), 7.82 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.94 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 9.09 (2H, brs), 9.33 (2H, brs).

実施例 9.0

1-(4-アミノベンジル)-4-[3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノン二塩酸塩

25 1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン塩酸塩および 3-(ブロモメチル)ベンゼンスルホニルクロリドを用いて参考例 6 と同様の方法で得た 4-[3-(ブロモメチル)ベンゼンスルホニル]-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン (1.21 g) とイミダゾール (613 mg) の DMF (20 ml) 溶液を室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後濃



縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：10%アンモニア水含有メタノール=85:15）に付し、淡黄色アモルファス状の1-(4-シアノベンジル)-4-[3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノン（734 mg）を得た。

- 5  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.23-3.39 (4H, m), 3.78 (2H, s), 4.60 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.93 (1H, s), 7.14 (1H, s), 7.32 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.53-7.66 (5H, m), 7.76 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

実施例4と同様の方法で、1-(4-シアノベンジル)-4-[3-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノンを用いて、淡黄色アモルファス状の

- 10 表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.20-3.40 (4H, 3), 3.77 (2H, s), 4.56 (2H, s), 5.61 (2H, s), 7.35 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.65-7.94 (7H, m), 8.01 (1H, s), 9.33 (2H, brs), 9.43 (1H, s), 9.51 (2H, brs).

#### 実施例91

- 15 1-(4-アミジノベンジル)-4-[4-(1H-イミダゾール-1-イルメチル)ベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノン二塩酸塩

実施例90と同様の方法で、1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノン塩酸塩および4-(プロモメチル)ベンゼンスルホニルクロリドを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

- 20  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.33 (4H, br), 3.73 (2H, s), 4.57 (2H, s), 5.63 (2H, s), 7.41 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.68-7.93 (8H, m), 9.28 (2H, brs), 9.42 (1H, s), 9.47 (2H, brs).

#### 実施例92

- 25 1-(4-アミジノベンジル)-4-[4-[N-(4-ピリジル)アミノメチル]ベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノン二塩酸塩

実施例4と同様の方法で、4-[4-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-(4-ピリジル)アミノメチル]ベンゼンスルホニル]-1-(4-シアノベンジル)-2-ピペラジノンを用いて、淡黄色アモルファス状の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 3.33 (4H, br), 3.71 (2H, s), 4.57 (2H, s), 4.70 (2H,

d, J=6.0Hz), 6.82-6.92 (1H, m), 7.02-7.12 (1H, m), 7.40 (2H, d, J=8.4Hz), 7.65 (2H, d, J=8.0Hz), 7.79 (2H, d, J=8.4Hz), 7.84 (2H, d, J=8.0Hz), 8.10-8.28 (2H, m), 9.17 (2H, brs), 9.33-9.50 (3H, m).

### 実施例 9 3

#### 5 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[4-(N-メトキシカルボニルアミジノ)ベンジル]-2-ピペラジノン

1-(4-アミジノベンジル)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (99 mg) およびトリエチルアミン (0.084 ml) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、クロロ炭酸メチル (0.023 g) のジクロロメタン (2 ml) 溶液を  
10 0℃で滴下し、その後0℃で1時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、重曹水、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮した。析出した結晶をエーテルで洗浄し、無色結晶の表題化合物 (95 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.25-3.40 (2H, m), 3.47-3.56 (2H, m), 3.62 (3H, s), 3.89 (2H, s), 4.61 (2H, s), 4.97 (2H, s), 7.06 (1H, d, J=1.9Hz), 7.11 (1H, dd, J=8.1, 1.9Hz), 7.34 (2H, d, J=8.2Hz), 7.47 (2H, d, J=8.1Hz), 7.49 (1H, s),  
15 7.94 (2H, d, J=8.2Hz), 9.05 (2H, br).

### 実施例 9 4

#### 1-[4-[N-(1-アセトキシエトキシカルボニル)アミジノ]ベンジル]-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン

1-(4-アミジノベンジル)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (99 mg)、0-(1-アセトキシエトキシカルボニル)-4-ニトロフェノール (54 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (39 mg) のDMF (5 ml) 溶液を  
20 80℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、酢酸エチルを加え、重曹水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮した。析出した結晶をエーテルで洗浄  
25 し、無色結晶の表題化合物 (49 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.30-3.40 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.86 (2H, s), 6.35-6.70 (1H, br), 6.91-7.03 (2H, m), 7.13 (1H, d, J=8.2Hz), 7.28 (1H, s), 7.34 (2H, d, J=8.2Hz), 7.85 (2H, d, J=8.2Hz).

## 実施例 9 5

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[4-(N-ピバロイルオキシメトキシカルボニルアミノ)ベンジル]-2-ピペラジノン

実施例 9 4 と同様の方法で 0-(1-アセトキシエトキシカルボニル)-4-ニトロフェ

- 5 ノールのかわりに 0-(ピバロイルオキシメトキシカルボニル)-4-ニトロフェノールを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (9H, s), 3.32-3.42 (2H, m), 3.46-3.56 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.86 (2H, d,  $J=1.0\text{Hz}$ ), 5.87 (2H, s), 6.93 (1H, d,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, dd,  $J=8.0, 1.8\text{Hz}$ ), 7.14 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, s), 7.34 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.86 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ).

10

## 実施例 9 6

4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[4-[N-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イルメトキシカルボニル)アミノ]ベンジル]-2-ピペラジノン

- 15 実施例 9 4 と同様の方法で 0-(1-アセトキシエトキシカルボニル)-4-ニトロフェノールのかわりに 0-(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イルメトキシカルボニル)-4-ニトロフェノールを用いて無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.20 (3H, s), 3.32-3.42 (2H, m), 3.46-3.56 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.67 (2H, s), 4.86 (2H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 4.93 (2H, s), 6.92 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.00 (1H, dd,  $J=8.0, 2.2\text{Hz}$ ), 7.13 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, s), 7.34 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.85 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

20

## 実施例 9 7

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]エチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

- 25 実施例 1 5 と同様の方法で、1-(4-ピリジル)-4-メチルスルホニルオキシメチルピペリジンのかわりに 1-(4-ピリジル)-4-[2-(メチルスルホニルオキシ)エチル]ピペリジンを用いて 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[2-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]エチル]-2-ピペラジノンを得た。次いでエタノール、4 規定塩酸酢酸エチル溶液を加え溶解させた後、減圧濃縮して無色結晶の表題化合物を得

た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.87-1.24 (4H, m), 1.30-1.60 (1H, m), 1.64-1.80 (2H, m), 2.94-3.13 (2H, m), 3.16-3.48 (6H, m), 3.69 (2H, s), 4.06-4.22 (2H, m), 7.16 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.72 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1\text{Hz}$ ), 7.90 (1H, dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ ), 8.15-8.31 (5H, m), 8.60 (1H, s).

#### 実施例 9 8

##### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]-2-ピペラジノン塩酸塩

1- $[1-(\text{tert-ブトキシカルボニル})-4-ピペリジル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン$  (3.71 g) に 4 規定塩酸酢酸エチル溶液 (20 ml) およびエタノール (10 ml) を加え室温で 30 分間攪拌した。反応液を濃縮して無色結晶の 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-ピペリジル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (3.11 g) を得た。

4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-ピペリジル)-2-ピペラジノン塩酸塩 (800 mg) とプロモピリジン塩酸塩 (1.05 g) を 10% 炭酸ナトリウム水に加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後濃縮した。残渣にイソアミルアルコール (30 ml) を加え 130℃ で 12 時間反応させた。反応液を減圧濃縮した後、10% 炭酸ナトリウム水を加え、酢酸エチル-THF の混液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥 ( $\text{MgSO}_4$ ) 後濃縮した。得られた残渣にエタノールを加えて結晶化させ、無色結晶の 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジル]-2-ピペラジノン (289 mg) を得た。一部を塩酸処理して塩酸塩にして無色固体の表題化合物 (185 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.50-1.67 (4H, m), 3.08-3.40 (6H, m), 3.67 (2H, s), 4.20-4.60 (3H, m), 7.19 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ), 8.15-8.33 (5H, m), 8.59 (1H, s).

#### 実施例 9 9

##### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-3-ピロリジニルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 9 8 と同様の方法で、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピロリジニルメ

チル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノンを用いて、アモルファス状の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.52-1.78 (1H, m), 1.87-2.08 (1H, m), 2.38-2.64 (1H, m), 3.02-3.60 (10H, m), 3.71 (2H, s), 6.76 (2H, br), 7.72 (1H, dd,  $J=8.9$ , 2.1Hz), 7.91 (1H, dd,  $J=8.5$ , 1.7Hz), 8.14-8.34 (5H, m), 8.62 (1H, s).

#### 実施例 100

##### 1-[1-アセトイミドイル-3-ピロリジニルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 10 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(3-ピロリジニルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩を用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.50-1.70 (1H, m), 1.80-2.02 (1H, m), 2.15 and 2.20 (total 3H, each s), 2.42-2.63 (1H, m), 2.90-3.08 (1H, m), 3.14-3.70 (9H, m), 3.67 (2H, s), 7.74 (1H, dd,  $J=8.7$ , 2.1Hz), 7.90 (1H, dd,  $J=8.6$ , 1.8Hz), 8.16-8.34 (4H, m), 8.61 (1H, s), 9.04-9.14 (1H, m).

#### 15 実施例 101

##### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-3-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 15 と同様の方法で、1-(4-ピリジル)-4-メチルスルホニルオキシメチルピペリジンのかわりに 1-(4-ピリジル)-3-メチルスルホニルオキシメチルピペリジンをを用いて 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-3-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンを得た。次いでエタノール、4 規定塩酸酢酸エチル溶液を加え溶解させた後、減圧濃縮して無色アモルファス状の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.00-2.00 (5H, m), 2.85-3.60 (8H, m), 3.73 (2H, s), 3.80-4.07 (2H, m), 7.13 (2H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.74 (1H, dd,  $J=8.9$ , 1.9Hz), 7.91 (1H, dd,  $J=8.7$ , 1.7Hz), 8.13-8.34 (5H, m), 8.62 (1H, s).

#### 実施例 102

##### 4-(4-イソプロベニルベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン (549 mg) およびトリ  
エチルアミン (0.836 ml) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、4-(2-ブロモ-1-メ  
チルエチル)ベンゼンスルホニルクロリド (893 mg) のジクロロメタン (2 ml) 溶  
液を 0℃ で滴下し、その後 0℃ で 1 時間、室温で 6 時間攪拌した。反応液をジク  
5 ロロメタンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮した。得ら  
れた残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム (2 ml) を加え、  
80℃ で 30 分間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄  
し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ア  
セトン：メタノール=9：1→1：1) に付し、水洗後、無色結晶の 4-(4-イソ  
10 プロペニルベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピ  
ペラジノン (155 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.15-1.40 (2H, m), 1.60-2.02 (3H, m), 2.19 (3H, s),  
2.70-2.90 (2H, m), 3.26 (2H, d, J=7.4Hz), 3.30-3.40 (2H, m), 3.40-3.50 (2H,  
m), 3.73 (2H, s), 3.78-3.93 (2H, m), 5.28 (1H, s), 5.51 (1H, s), 6.62 (2H,  
15 d, J=6.4Hz), 7.63 (2H, d, J=8.5Hz), 7.75 (2H, d, J=8.5Hz), 8.24 (2H, d,  
J=6.4Hz).

エタノール、4 規定塩酸酢酸エチル溶液を加え溶解させた後、減圧濃縮して無色  
アモルファス状の表題化合物を得た。

#### 実施例 103

20 4-[4-[(E)-1-プロペニル]ベンゼンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジ  
ルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 102 と同様の方法で、4-(2-ブロモ-1-メチルエチル)ベンゼンスルホニル  
クロリドのかわりに 4-(2-ブロモプロピル)ベンゼンスルホニルクロリドを用いて、  
無色結晶の 4-[4-[(E)-1-プロペニル]ベンゼンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-  
25 4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.14-1.40 (2H, m), 1.57-1.74 (2H, m), 1.80-2.02 (4H, m),  
2.70-2.90 (2H, m), 3.25 (2H, d, J=7.8Hz), 3.27-3.38 (2H, m), 3.38-3.50 (2H,  
m), 3.73 (2H, s), 3.78-3.94 (2H, m), 6.41-6.48 (2H, m), 6.62 (2H, d, J=6.0Hz),  
7.49 (2H, d, J=8.4Hz), 7.71 (2H, d, J=8.4Hz), 8.24 (2H, d, J=6.0Hz).

エタノール、4規定塩酸酢酸エチル溶液を加え溶解させた後、減圧濃縮して無色アモルファス状の表題化合物を得た。

#### 実施例 104

##### 4-(4-ヨードベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-

##### 5 ピペラジノン塩酸塩

- 1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン (549 mg)、重曹水 (5 ml)、酢酸エチル (10 ml)、THF (5 ml) の混合液に、氷冷下で 4-ヨードベンゼンスルホニルクロリド (1.21 g) の THF (10 ml) 溶液を滴下した。0℃で1時間攪拌した後有機層を分液し、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン：メタノール=9：1→1：1) に付し、水洗後、無色結晶の 4-(4-ヨードベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン (155 mg) を得た。一部を塩酸処理して塩酸塩にして無色結晶の表題化合物を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.95-1.30 (2H, m), 1.50-1.75 (2H, m), 1.80-2.15 (1H, m), 2.95-3.55 (8H, m), 3.61 (2H, s), 4.08-4.28 (2H, m), 7.17 (2H, d, J=7.5Hz), 7.59 (2H, d, J=8.6Hz), 8.06 (2H, d, J=8.6Hz), 8.19 (2H, d, J=7.5Hz).

#### 実施例 105

##### 4-(3-ブロモベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

- 1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン (2.74 g) およびトリエチルアミン (1.67 ml) のジクロロメタン (50 ml) 溶液に、3-ブロモベンゼンスルホニルクロリド (2.56 g) を0℃で滴下し、0℃で1時間した。反応液をジクロロメタンで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (アセトン：メタノール=9：1→1：1) に付し、水洗後、無色結晶の 4-(3-ブロモベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン (1.28 g) を得た。一部を塩酸処理して塩酸塩にして無色結晶の表題化合物を得た。

- <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.95-1.22 (2H, m), 1.51-1.72 (2H, m), 1.85-2.12 (1H, m), 2.97-3.25 (4H, m), 3.30-3.48 (4H, m), 3.67 (2H, s), 4.08-4.28 (2H, m),

7.17 (2H, d, J=7.2Hz), 7.59-7.70 (1H, m), 7.81-7.89 (1H, m), 7.95-8.04 (2H, m), 8.20 (2H, d, J=7.2Hz).

#### 実施例 106

4-(クマリン-6-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラ

#### 5 ジノン塩酸塩

実施例 105 と同様の方法で、1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンとクマリン-6-スルホニルクロリドを用いて、4-(クマリン-6-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.17-1.42 (2H, m), 1.62-1.78 (2H, m), 1.80-2.09 (1H, m),  
10 2.73-2.92 (2H, m), 3.28 (2H, d, J=7.4Hz), 3.33-3.43 (2H, m), 3.43-3.53 (2H, m), 3.75 (2H, s), 3.80-3.95 (2H, m), 6.55-6.68 (3H, m), 7.51 (1H, d, J=8.6Hz),  
7.78 (1H, d, J=9.8Hz), 7.92 (1H, dd, J=8.6, 2.1Hz), 7.98 (1H, d, J=2.1Hz),  
8.24 (2H, d, J=6.5Hz).

一部を塩酸処理して塩酸塩にして無色アモルファス状の表題化合物を得た。

#### 15 実施例 107

4-(7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 105 と同様の方法で、1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンと 7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニルクロリドを用いて、  
20 粉末状の4-(7-クロロ-4H-4-オキソベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.17-1.43 (2H, m), 1.60-2.20 (3H, m), 2.75-2.95 (2H, m),  
3.31 (2H, d, J=7.4Hz), 3.43-3.58 (2H, m), 3.80-4.00 (4H, m), 3.99 (2H, s),  
6.66 (2H, br), 7.51 (1H, dd, J=8.2, 1.8Hz), 7.62 (1H, d, J=1.8Hz), 8.17 (1H,  
25 d, J=8.2Hz), 8.19 (2H, br), 8.67 (1H, s).

一部を塩酸処理して塩酸塩にしてアモルファス状の表題化合物を得た。

#### 実施例 108

4-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩



- 4-(4-ヨードベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-  
 ピペラジノン (216 mg)、フェニルホウ酸 (98 mg)、テトラキス(トリフェニルホ  
 スフィン)パラジウム (46 mg)、1 M炭酸ナトリウム水 (1.2 ml)、ジメトキシエタ  
 ン (10 ml) の混合物を2時間加熱還流した。放冷後、反応液に酢酸エチルを加え、  
 5 水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムク  
 ロマトグラフィー (アセトン：メタノール=9：1→1：1) にて精製し、水洗  
 後、無色結晶の 4-[(1,1'-ビフェニル)-4-イルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-  
 4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン (115 mg) を得た。次いでエタノール、4  
 規定塩酸酢酸エチル溶液を加え溶解させた後、減圧濃縮してアモルファス状の表  
 10 題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.95-1.20 (2H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 2.90-3.25 (4H, m), 3.38 (4H, brs), 3.67 (2H, s), 4.00-4.20 (2H, m), 7.09 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.46-7.61 (3H, m), 7.78-7.85 (2H, m), 7.91 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.00 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.18 (2H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ).

#### 15 実施例 109

4-[(1,1'-ビフェニル)-3-イルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメ  
 チル]-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 108 と同様の方法で、4-(3-プロモベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジ  
 ル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンとフェニルホウ酸を用いて、アモルフ  
 20 アス状の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.90-1.20 (2H, m), 1.45-1.68 (2H, m), 1.80-2.10 (1H, m), 2.90-3.25 (4H, m), 3.25-3.55 (4H, m), 3.71 (2H, s), 4.03-4.23 (2H, m), 7.11 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.27-7.61 (3H, m), 7.73-7.89 (4H, m), 7.98-8.13 (2H, m), 8.18 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ).

#### 25 実施例 110

4-[3'-クロロ(1,1'-ビフェニル)-3-イルスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペ  
 リジルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 108 と同様の方法で、4-(3-プロモベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジ  
 ル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンと3-クロロフェニルホウ酸を用いて、

無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 0.93-1.20 (2H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.85-2.10 (1H, m), 2.95-3.20 (4H, m), 3.28-3.48 (4H, m), 3.70 (2H, s), 4.06-4.24 (2H, m), 7.14 (2H, d, J=7.3Hz), 7.46-7.61 (2H, m), 7.70-7.80 (4H, m), 8.01-8.22 (4H, m).

#### 実施例 111

#### 4-(4-エチルベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

- 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンと 4-ヨードベンゼンスルホニルクロリドを用いて参考例 54 と同様の方法で得た 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4-ヨードベンゼンスルホニル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン (1.13 g) のジエチルアミン (20 ml) -DMF (5 ml) 混合溶液に、トリメチルシリルアセチレン (244 mg)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (69 mg)、ヨウ化銅 (2 ml) を加え、室温で 5 時間攪拌した。
- 15 反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : アセトン = 1 : 1) にて精製し、褐色結晶の 1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-4-[4-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノン (825 mg) を得た。1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-4-[4-[2-(トリメチルシリル)エチニル]ベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノン (534 mg) のトルエン (10 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (5 ml) を加え、1 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をエタノール (20 ml) に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム (2 ml) を加え、室温で 1 時間攪拌した。
- 20 反応液に酢酸エチルを加え、10% 炭酸ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) 後濃縮した。析出した結晶をエタノール-エーテルで洗浄し、褐色結晶の 4-(4-エチルベンゼンスルホニル)-1-[4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン (450 mg) を得た。プロモピリジン塩酸塩 (272 mg) を 10% 炭酸ナトリウム水に加え、酢酸エチルで抽出し、乾燥後濃縮した。残渣に 4-(4-エチルベンゼンスルホニル)-1-[4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン (289 mg) とイソアミルアルコール (10 ml) を加え 130℃ で一晩反応させた。反応液を減圧濃縮した

後、10%炭酸ナトリウム水を加え、酢酸エチル-THFの混液で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（アセトン：メタノール＝9：1→1：1）に付し、水洗後、析出した結晶をアセトン-エーテルで洗浄し、粉末状の4-(4-エチニルベンゼンスルホニ

- 5   ル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン (85 mg) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15-1.40 (2H, m), 1.57-1.73 (2H, m), 1.80-2.02 (1H, m),  
 2.70-2.90 (2H, m), 3.26 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.34 (1H, s), 3.30-3.40 (2H, m),  
 3.40-3.50 (2H, m), 3.74 (2H, s), 3.80-3.94 (2H, m), 6.63 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ),  
 7.67 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.77 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.24 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ).

- 10   次いで塩酸処理して塩酸塩にして粉末状の表題化合物を得た。

#### 実施例 112

#### 4-(3-エチニルベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

- 実施例 111 と同様の方法で、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(4-ヨードベンゼンスルホニル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンのかわりに 4-(3-プロモ
- 15   モベンゼンスルホニル)-1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンを用いて、粉末状の4-(3-エチニルベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンを得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.16-1.40 (2H, m), 1.60-1.75 (2H, m), 1.82-2.03 (1H, m),  
 20   2.72-2.90 (2H, m), 3.22-3.50 (7H, m), 3.74 (2H, s), 3.80-3.93 (2H, m), 6.63  
 (2H, d,  $J=5.2\text{Hz}$ ), 7.50-7.60 (1H, m), 7.70-7.83 (2H, m), 7.88-7.92 (1H, m),  
 8.23 (2H, br).

次いで塩酸処理して塩酸塩にしてアモルファス状の表題化合物を得た。

#### 実施例 113

- 25   4-[4-[(E)-2-クロロエテニル]ベンゼンスルホニル]-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 98 と同様の方法で、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-4-[4-[(E)-2-クロロエテニル]ベンゼンスルホニル]-2-ピペラジノンを用いて、アモルファス状の4-[4-[(E)-2-クロロエテニル]ベンゼンスルホニル]-1-[1-

(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンを得た。

- $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.15-1.42 (2H, m), 1.60-1.76 (2H, m), 1.82-2.08 (1H, m),  
2.73-2.92 (2H, m), 3.27 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 3.28-3.50 (4H, m), 3.73 (2H, s),  
3.80-3.95 (2H, m), 6.64 (2H, d,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 6.79-6.94 (2H, m), 7.48 (2H, d,  
5  $J=8.5\text{Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 8.22 (2H, br).

次いで塩酸処理して塩酸塩にしてアモルファス状の表題化合物を得た。

#### 実施例 114

#### 4-(4-エチルベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2- ピペラジノン塩酸塩

- 10 1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-  
ピペラジノン(88 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、10%パラジウム炭素 (30  
mg) を加え、水素気流下3時間激しく攪拌した。触媒を除去した後、溶媒を減圧  
留去して得られた残留物にエタノール、4規定塩酸酢酸エチル溶液を加え溶解さ  
せた後、減圧濃縮して無色アモルファス状の表題化合物 (100 mg) を得た。  
15  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.96-1.23 (2H, m), 1.22 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.55-1.73 (2H,  
m), 1.88-2.12 (1H, m), 2.73 (2H, q,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 3.00-3.23 (4H, m), 3.25-3.50  
(4H, m), 3.57 (2H, s), 4.10-4.27 (2H, m), 7.17 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.52 (2H,  
d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.74 (2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.19 (2H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ).

#### 実施例 115

- 20 1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-4-(3-ビニルベンゼンスルホニル)-2-  
ピペラジノン塩酸塩

- 4-(3-エチニルベンゼンスルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-  
2-ピペラジノン (40 mg) をエタノール (10 ml) に溶解し、リンドライ触媒 (40  
mg) を加え、水素気流下5日間激しく攪拌した。触媒を除去した後、溶媒を減圧  
25 留去し、析出した結晶をアセトン-エーテルで洗浄した。次いで塩酸処理して塩  
酸塩にして無色アモルファス状の表題化合物 (35 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 0.93-1.20 (2H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.82-2.08 (1H,  
m), 2.96-3.20 (4H, m), 3.35 (4H, s), 3.65 (2H, s), 4.08-4.25 (2H, m), 5.45  
(1H, d,  $J=11.0\text{Hz}$ ), 6.04 (1H, d,  $J=17.6\text{Hz}$ ), 6.90 (1H, dd,  $J=17.6, 11.0\text{Hz}$ ),

7.16 (2H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.58-7.78 (2H, m), 7.82-8.03 (2H, m), 8.19 (2H, d,  $J=6.9\text{Hz}$ ).

#### 実施例 116

#### 5 1-(1-アセトイミドイル-4-ヒドロキシ-4-ピペリジルメチル)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 10 と同様の方法で、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-ヒドロキシ-4-ピペリジルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩を用いて、無色アモルファス状の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.45-1.75 (4H, m), 2.25 (3H, s), 3.15-4.40 (12H, m),  
10 5.50 (2H, s), 7.07 (1H, d,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 7.21 (1H, dd,  $J=8.1, 2.0\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.50 (1H, s), 8.67 (1H, brs), 9.24 (1H, brs).

#### 実施例 117

#### 1-(1-アミジノ-4-ヒドロキシ-4-ピペリジルメチル)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

15 実施例 13 と同様の方法で、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-ヒドロキシ-4-ピペリジルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩を用いて、無色アモルファス状の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.43-1.57 (4H, m), 3.10-3.70 (10H, m), 3.79 (2H, s),  
4.99 (2H, s), 7.07 (1H, d,  $J=2.2\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, dd,  $J=8.0, 2.2\text{Hz}$ ), 7.25-7.40  
20 (4H, m), 7.48 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, s).

#### 実施例 118

#### 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[4-プロピオニルオキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン

25 実施例 26 と同様の方法で、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノンとプロピオン酸無水物を用いて無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.14 (3H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 1.67-1.86 (2H, m), 2.24-2.40 (2H, m), 2.35 (2H, q,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.94-3.11 (2H, m), 3.53 (4H, s), 3.58-3.72 (2H, m), 3.93 (2H, s), 4.03 (2H, s), 4.89 (2H, d,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 6.65 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ),

6.93 (1H, d, J=2.0Hz), 7.01 (1H, dd, J=8.1, 2.0Hz), 7.15 (1H, d, J=8.1Hz),  
7.29 (1H, s), 8.28 (2H, d, J=6.6Hz).

#### 実施例 119

#### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-メトキシ-1-(4-ピリジル)-4-ピペ 5 リジルメチル]-2-ピペラジノン

1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メトキシ-4-ピペリジルメチル]-4-(6-クロ  
ロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン (1.15 g) に4規定塩酸酢酸エチ  
ル溶液 (10 ml) とエタノール (1 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を  
濃縮し得られた結晶をろ取、酢酸エチル-エタノールで洗浄、乾燥して 4-(6-ク  
10 ロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-メトキシ-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラ  
ジノン塩酸塩 (980 mg) を得た。4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-  
メトキシ-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン塩酸塩 (488 mg)、クロロピリジ  
ン塩酸塩 (180 mg)、トリエチルアミン (0.558 ml) のエタノール (10 ml) 溶液  
を封管中 150℃で10時間反応させた。反応液に酢酸エチルを加え、5%炭酸  
15 ナトリウム水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲ  
ルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: 10%アンモニア水含有メタノール  
= 85:15) にて精製して、析出した結晶をエタノール-エーテルで洗浄し、  
無色結晶の表題化合物 (363 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-1.60 (2H, m), 1.61-1.77 (2H, m), 3.02-3.18 (2H, m),  
20 3.20 (3H, s), 3.35-3.56 (6H, m), 3.56-3.66 (2H, m), 3.81 (2H, s), 6.59 (2H,  
d, J=6.7Hz), 7.61 (1H, dd, J=9.0, 2.0Hz), 7.80 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz),  
7.90-7.99 (3H, m), 8.23 (2H, d, J=6.7Hz), 8.36 (1H, d, J=1.4Hz).

#### 実施例 120

#### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-メタンスルホニルアミノ-1-(4-ピ 25 リジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン

実施例 119 と同様の方法で、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メタンスルホ  
ニルアミノ-4-ピペリジルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピ  
ペラジノンを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.36-1.60 (2H, m), 1.70-1.88 (2H, m), 3.02 (3H, s),

3.00-3.75 (12H, m), 6.74 (2H, d, J=6.2Hz), 7.01 (1H, s), 7.74 (1H, d, J=8.2Hz), 7.90 (1H, d, J=8.2Hz), 8.06-8.34 (5H, m), 8.60 (1H, s).

#### 実施例 1 2 1

#### 5 4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[4-メタンスルホニルアミノ-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-2-ピペラジノン

実施例 1 1 9 と同様の方法で、1-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-メタンスルホニルアミノ-4-ピペリジルメチル]-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノンを用いて、粉末状の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.50-1.73 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 3.06 (3H, s),  
10 3.11-3.75 (10H, m), 3.80 (2H, s), 4.99 (2H, s), 6.79 (2H, d, J=6.4Hz), 7.07 (1H, d, J=2.2Hz), 7.11 (1H, brs), 7.12 (1H, dd, J=8.0, 2.2Hz), 7.48 (1H, d, J=8.0Hz), 7.49 (1H, s), 8.13 (2H, d, J=6.4Hz).

#### 実施例 1 2 2

#### 15 1-(1-アセトイミドイル-4-メタンスルホニルアミノ-4-ピペリジルメチル)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン塩酸塩

実施例 1 0 と同様の方法で、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-(4-メタンスルホニルアミノ-4-ピペリジルメチル)-2-ピペラジノン塩酸塩を用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.55-2.10 (4H, m), 2.25 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.30-3.95  
20 (12H, m), 4.99 (2H, s), 7.08 (1H, d, J=2.0Hz), 7.12 (1H, dd, J=8.1, 2.0Hz), 7.26 (1H, s), 7.49 (1H, d, J=8.1Hz), 7.50 (1H, s), 8.59 (1H, brs), 9.18 (1H, brs).

#### 実施例 1 2 3

#### 25 2-[N-[4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]-1-(4-ピリジル)イソニペコチル]アミノ]酢酸エチル塩酸塩

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]イソニペコチン酸 (679 mg)、グリシンメチルエステル塩酸塩 (188 mg) およびトリエチルアミン (0.209 ml) のアセトニトリル (20 ml) 溶液にWSC (288 mg) を加えて室温で一晩攪拌した。反応液を減圧濃縮し

た後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製して、無色結晶の2-[N-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]イソニペコチル]アミノ]酢酸メチル

5 (574 mg) を得た。得られた 2-[N-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]イソニペコチル]アミノ]酢酸メチルを用いて、実施例 1 1 9 と同様の方法で、2-[N-[4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]-1-(4-ピリジル)イソニペコチル]アミノ]酢酸エチルを得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 1.55-1.78 (2H, m), 1.95-2.15 (2H, m), 3.00-3.18 (2H, m), 3.32-3.50 (4H, m), 3.52-3.68 (4H, m), 3.78 (2H, s), 3.96 (2H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.07 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.58 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 6.77 (1H, br), 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.7, 1.7\text{Hz}$ ), 7.90-8.00 (3H, m), 8.21 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, s).

15 次いで塩酸処理して塩酸塩にしてアモルファス状の表題化合物を得た。

#### 実施例 1 2 4

3-[N-[4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]-1-(4-ピリジル)イソニペコチル]アミノ]プロピオン酸エチル

実施例 1.2 3 と同様の方法で、グリシンメチルエステル塩酸塩のかわりに  $\beta$ -アラニンエチルエステル塩酸塩を用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.55-1.75 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.51 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 2.94-3.10 (2H, m), 3.30-3.65 (10H, m), 3.78 (2H, s), 4.08 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.59 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.66 (1H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.9, 1.9\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ), 7.92-8.00 (3H, m), 8.24

25 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.36 (1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ).

#### 実施例 1 2 5

4-[N-[4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]-1-(4-ピリジル)イソニペコチル]アミノ]酪酸エチル

実施例 1 2 3 と同様の方法で、グリシンメチルエステル塩酸塩のかわりに4-アミ



ノ酪酸エチル塩酸塩を用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.55-1.90 (4H, m), 1.92-2.10 (2H, m), 2.38 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 2.98-3.14 (2H, m), 3.20-3.48 (6H, m), 3.55 (2H, s), 3.50-3.66 (2H, m), 3.77 (2H, s), 4.10 (2H, q,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 6.60 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 6.70 (1H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.0\text{Hz}$ ), 7.79 (1H, dd,  $J=8.6, 1.8\text{Hz}$ ), 7.91-7.99 (3H, m), 8.24 (2H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 8.35 (1H, d,  $J=1.4\text{Hz}$ ).

#### 実施例 1 2 6

10 2-[N-[4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]-1-(4-ピリジル)イソニベコチル]アミノ]酢酸

2-[N-[4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]-1-(4-ピリジル)イソニベコチル]アミノ]酢酸エチル塩酸塩 (199 mg) のエタノール (5 ml) 溶液に、1 N水酸化ナトリウム (0.6 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に1 N塩酸を加え中和した後濃縮した。得られた残渣をCHP20  
15 カラムクロマトグラフィー (水: アセトニトリル=70:30) にて精製し、アモルファス状の表題化合物 (156 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.20-1.40 (2H, m), 1.77-1.95 (2H, m), 2.75-2.93 (2H, m), 3.20-3.45 (6H, m), 3.45-3.75 (4H, m), 6.72 (2H, d,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, dd,  $J=8.8, 1.8\text{Hz}$ ), 8.04-8.15 (3H, m), 8.20 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.26-8.35 (2H, m), 8.59 (1H, s).

#### 実施例 1 2 7

3-[N-[4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]-1-(4-ピリジル)イソニベコチル]アミノ]プロピオン酸

実施例 1 2 6 と同様の方法で、3-[N-[4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]-1-(4-ピリジル)イソニベコチル]アミノ]  
25 プロピオン酸エチルを用いて、アモルファス状の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 1.20-1.42 (2H, m), 1.80-2.00 (2H, m), 2.39 (2H, t,  $J=6.7\text{Hz}$ ), 2.65-2.85 (2H, m), 3.15-3.40 (8H, m), 3.50-3.70 (4H, m), 6.73 (2H, d,  $J=6.5\text{Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2\text{Hz}$ ), 7.84-7.96 (2H, m), 8.10 (2H, d,

$J=6.5\text{Hz}$ ), 8.20 (1H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 8.25-8.34 (2H, m), 8.59 (1H, s).

#### 実施例 128

#### 4-[N-[4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]-1-(4-ピリジル)イソニベコチル]アミノ]酪酸

- 5 実施例 126 と同様の方法で、4-[N-[4-[4-(6-クロロ-2-ナフタレンスルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニルメチル]-1-(4-ピリジル)イソニベコチル]アミノ]酪酸エチルを用いて、アモルファス状の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.20-1.46 (2H, m), 1.50-1.75 (2H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.20 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.70-2.90 (2H, m), 2.95-3.80 (12H, m), 6.79 (2H, d,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=8.9, 1.9\text{Hz}$ ), 7.82-7.94 (2H, m), 8.12 (2H, br), 8.21 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.25-8.37 (2H, m), 8.60 (1H, s).

#### 実施例 129

#### 1-[4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン

- 15 実施例 119 と同様の方法で、1-[4-ベンジルオキシカルボニルアミノ-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノンを用いて、アモルファス状の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.55-1.80 (2H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.85-3.05 (2H, m), 3.15-3.33 (4H, m), 3.45-3.62 (2H, m), 3.66 (2H, s), 3.77 (2H, s), 4.60 (1H, s), 5.04 (2H, s), 6.60 (2H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 7.30-7.45 (5H, m), 7.61 (1H, dd,  $J=8.9, 1.9\text{Hz}$ ), 7.76 (1H, dd,  $J=8.7, 1.7\text{Hz}$ ), 7.88-7.98 (3H, m), 8.25 (2H, d,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 8.34 (1H, s).

#### 実施例 130

#### 2-(4-アミジノフェニル)-2-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]酢酸メチル塩酸塩

25 実施例 4 と同様の方法で、2-[4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]-2-(4-シアノフェニル)酢酸メチルを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.80-3.80 (10H, m), 7.45-8.05 (6H, m), 8.05-8.30 (3H,

m), 8.40 (1H, s), 9.19 (2H, brs), 9.44 (2H, brs).

### 実施例 1 3 1

#### 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-2,6-ピペラジンジオン

- 5 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2,6-ピペラジンジオン (136 mg)、4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジルアルコール (70 mg)、トリフェニルホスフィン (157 mg) の THF (10 ml) 溶液に、0℃でアゾジカルボン酸ジエチル (104 mg) の THF (2 ml) 溶液を滴下し、0℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、析出した結晶を水、エーテルで順次洗浄し、無色結晶の 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2,6-ピペラジンジオン (175 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.19 (4H, s), 4.58 (2H, s), 7.16-7.25 (4H, m), 7.33 (2H, d, J=8.4Hz), 7.62 (1H, dd, J=9.2, 2.2Hz), 7.73-7.82 (2H, m), 7.87-7.99 (3H, m), 8.34 (1H, s).

### 実施例 1 3 2

- 15 1-(4-アミノベンジル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1,4-ジアゼパン-2-オン塩酸塩

実施例 4 と同様の方法で、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-(4-シアノベンジル)-1,4-ジアゼパン-2-オンを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.64 (2H, br), 3.35-3.50 (4H, m), 4.16 (2H, s), 4.54 (2H, s), 7.38 (2H, d, J=8.2Hz), 7.68-7.78 (3H, m), 7.86 (1H, dd, J=8.8, 1.8Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.22-8.31 (2H, m), 8.57 (1H, s), 9.04 (2H, brs), 9.32 (2H, brs).

### 実施例 1 3 3

- 25 4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル]-1,4-ジアゼパン-2-オン

実施例 1 7 と同様の方法で、N-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)プロピレンジアミン塩酸塩と 4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンズアルデヒドを用いて、無色結晶の表題化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.65-1.80 (2H, m), 3.31-3.40 (2H, m), 3.57 (2H, t,

J=6.0Hz), 4.19 (2H, s), 4.46 (2H, s), 7.17-7.25 (6H, m), 7.59 (1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.79-7.90 (5H, m), 8.43 (1H, s).

#### 実施例 1 3 4

#### 5 1-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-4-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,4-ジアゼパン-5-オン塩酸塩

実施例 1 1 9 と同様の方法で、4-[1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリジルメチル]-1-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1,4-ジアゼパン-5-オンを用いて得られた 1-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-4-[1-(4-ピリジル)-4-ピペリジルメチル]-1,4-ジアゼパン-5-オンを塩酸処理して塩酸塩にしてアモルファス状の表題化合物を得た。

10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.95-1.23 (2H, m), 1.55-1.75 (2H, m), 1.80-2.05 (1H, m), 2.63-2.76 (2H, m), 2.97-3.20 (4H, m), 3.20-3.35 (4H, m), 3.50-3.65 (2H, m), 4.05-4.25 (2H, m), 7.16 (2H, d, J=7.6Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.9, 1.9Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 8.13-8.32 (5H, m), 8.52 (1H, d, J=1.4Hz).

#### 15 実施例 1 3 5

#### 4-(1-アセトイミドイル-4-ピペリジルメチル)-1-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1,4-ジアゼピン-5-オン塩酸塩

実施例 1 0 と同様の方法で、1-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-4-(4-ピペリジルメチル)-1,4-ジアゼピン-5-オン塩酸塩を用いて、アモルファス状の表題化合物を得た。

20  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 0.95-1.30 (2H, m), 1.53-1.73 (2H, m), 1.73-1.95 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.63-2.74 (2H, m), 2.90-3.20 (4H, m), 3.20-3.33 (4H, m), 3.44-3.61 (2H, m), 3.70-4.10 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J=8.9, 2.1Hz), 7.83 (1H, dd, J=8.7, 1.9Hz), 8.17 (1H, d, J=8.8Hz), 8.23-8.30 (2H, m), 8.51 (1H, d, J=1.4Hz), 8.59 (1H, brs), 9.17 (1H, brs).

#### 25 製剤例 1

本発明における一般式 (I) で表される化合物またはその塩を有効成分として含有する F X a 阻害剤 (例、深部静脈血栓症治療剤、心原性脳梗塞治療剤など) は、例えば次のような処方によって製造することができる。

## 1. カプセル剤

- |   |                     |        |
|---|---------------------|--------|
|   | (1) 実施例 16 で得られた化合物 | 40 mg  |
|   | (2) ラクトース           | 70 mg  |
|   | (3) 微結晶セルロース        | 9 mg   |
| 5 | (4) ステアリン酸マグネシウム    | 1 mg   |
|   | 1 カプセル              | 120 mg |

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

## 2. 錠剤

- |    |                     |        |
|----|---------------------|--------|
| 10 | (1) 実施例 16 で得られた化合物 | 40 mg  |
|    | (2) ラクトース           | 58 mg  |
|    | (3) コーンスターチ         | 18 mg  |
|    | (3) 微結晶セルロース        | 3.5 mg |
|    | (5) ステアリン酸マグネシウム    | 0.5 mg |
| 15 | 1 錠                 | 120 mg |

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

## 製剤例 2

- 日局注射用蒸留水 50 ml に実施例 16 で得られた化合物 50 mg を溶解した
- 20 後、日局注射用蒸留水を加えて 100 ml とした。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉した。

## 実験例 1

## (1) ヒト活性化血液凝固第 X 因子 (FXa) 阻害作用

- 25 実験方法：キュベットに 0.145 M 食塩及び 2 mM 塩化カルシウム含有 0.05 M トリス塩酸緩衝液 (pH 8.3) 225  $\mu$ l、試料 (試験化合物をジメチルスルフォキシドに溶解) 5  $\mu$ l 及びヒト FXa (0.3 unit/ml) 10  $\mu$ l を加えて 37℃ で 10 分間反応させた後、基質 (3 mM, S-2765) 10  $\mu$ l を添加して 37℃ で 10 分間反応させた。次いで、50% 酢酸水 25  $\mu$ l を加え

て反応を停止させた後、分光光度計により405nmの吸光度の変化を測定し、FXa作用を50%阻害する濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。

(2) In vitro凝固時間測定法

(2-1) 外因系凝固時間(PT)測定法:

- 5 PT-テストワコー(和光純薬)を用い、自動血液凝固時間測定装置(STA compact, DIAGNOSTICA STAGO)により測定した。ヒト正常血漿(新鮮ヒト血漿FFP, 積水化学工業)97μlに薬物3μlを添加し、37℃で4分間予備加温した。上記血漿50μlに対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を100μl添加した後、凝固までの時間を測定した。薬物はジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解して使用した。
- 10 凝固時間2倍延長濃度は、薬物の代わりにDMSOを添加したときの凝固時間をもとに算出した。

(2-2) 内因系凝固時間(APTT)測定法:

- STA-APTT-LT (DIAGNOSTICA STAGO)を用い、自動血液凝固時間測定装置(STA compact, DIAGNOSTICA STAGO)により測定した。ヒト正常血漿(新鮮ヒト血漿FFP, 15 積水化学工業)97μlに薬物3μlを添加した。血漿50μlに対し活性部分トロンボプラスチン溶液を50μl添加し、37℃で4分間予備加温した。20 mmol/lのCaCl<sub>2</sub>溶液50μlを添加して、凝固までの時間を測定した。薬物はDMSOに溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は、薬物の代わりにDMSOを添加したときの凝固時間をもとに算出した。

20 (2-3) トロンビン凝固時間(TT)測定法:

- 自動血液凝固時間測定装置(Biomatic B10, Sarstedt)を用いて測定した。ヒト血漿由来トロンビン(Sigma)を蒸留水にて2.3 NIH units/mlとなるように溶解した。ヒト正常血漿(新鮮ヒト血漿FFP, 積水化学工業)97μlに薬物3μlを添加し、37℃で3分間予備加温した。上記血漿100μlに対し、トロンビン溶液200μl 25 添加し、凝固までの時間を測定した。薬物はDMSOに溶解して使用した。凝固時間2倍延長濃度は、薬物の代わりにDMSOを添加したときの凝固時間をもとに算出した。

(3) Ex vivo 凝固時間測定法(マウス)

(3-1) 静脈内投与:

雄性ICRマウス(25-35g, Slc)を使用した。ペントバルビタール(50 mg/kg,

- i. p.) 麻酔下にて、尾静脈より薬物を5 ml/kgの容量で単回投与した。投与5分後に、腹部大動脈より3.8%クエン酸ナトリウム(チトラール、山之内製薬) 1/10容にて0.8 ml採血し、3000rpmで15分間遠心し血漿を得た。上記血漿50  $\mu$ lに対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を100  $\mu$ l添加した後、凝固までの時間を測定した。凝固時間はPT-テストワコー(和光純薬)を用い、自動血液凝固時間測定装置(STA compact, DIAGNOSTICA STAGO)により測定した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性は、対照群の凝固時間に対する薬物投与群の凝固時間の比(%)で示した。

(3-2) 経口投与:

- 10 雄性ICRマウス(25 - 35g, Slc)を使用した。12時間以上絶食したマウスに薬物を5 ml/kgの容量にて強制経口投与した。投与1時間後にペントバルビタール(50mg/kg, i. p.) 麻酔下にて腹部大動脈より採血した。薬物は0.5%メチルセルロースに懸濁して使用し、対照群には薬物の代わりに0.5%メチルセルロースを投与した。その他は、上記静脈内投与の実験と同様に行った。

15 (4) In vivo抗血栓作用測定法

(4-1) ラット動静脈シャント法と:

- Umetsu らの方法(Thromb. Haemostas., 39, 74-73, (1978))に準じた。雄性SD系ラット(体重250~350g)を用い、ペントバルビタール(50 mg/kg, i. p.) 麻酔下にて、左頸静脈と右頸静脈との間に、絹糸を装着したポリエチレンチューブの体外循環路を作成した。血液凝固を防ぐため、予めチューブ内にヘパリン(50U/ml)を含む生理食塩水を満たした。血液を15分間循環させ、その間に絹糸に付着した血栓の湿重量を測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は0.5%メチルセルロースに懸濁し、実験開始2時間前に絶食下で投与(5ml/kg)した。対照群には薬物の代わりに0.5%メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は、血液循環開始5分前に尾静脈より1ml/kgの容量で投与した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比(%)で算出した。

(4-2) ラット腹部大静脈部分結紮モデル

雄性Sprague-Dawley系ラット（250-400g, 日本クレア）を使用した。腹部大静脈血栓モデルは、Finkle らの方法（Thromb. Haemostas., 79, 431-438, 1998）を改変して使用した。ペントバルビタール（50mg/kg, i. p.）麻酔下にて腹部大静脈を丁寧に剥離した後、腹部大静脈の腎静脈分岐部およびその1cm下流の所に糸を

5 かけ、間にある分枝をすべて結紮した。左大腿静脈よりバルーンカテーテル

（Fogarty 2F, Baxter）を挿入し、2本の糸の間を200-300mlの空気で膨らませたバルーンで3回傷害した。バルーンカテーテルを抜き、腎静脈分岐部にかけた糸を26Gの針と一緒に結んだ後、針を取り除くことで部分結紮を作成した。30分後、もう1本の糸を結び、2本の糸の間にできた血栓を丁寧に摘出し、血栓の湿重量を風

10 防付き分析天秤（BP110S, Satorius）により測定した。さらに、腹部大静脈より3.8%クエン酸ナトリウム（チトラール, 山之内製薬）1/10容にて2ml採血した後、3000rpmで10分間遠心して乏血小板血漿（PPP）を得た。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は0.5%メチルセルロースに懸濁し、実験開始2時間前に絶食下で投与（5ml/kg）した。対照群には薬物の代わりに

15 0.5%メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は、部分結紮開始5分前に尾静脈より1ml/kgの容量で投与した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性（血栓形成抑制率）は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比（%）で算出した。

#### （4-3）ラット深部静脈血栓症（DVT）モデル

20 雄性SD系ラット（体重250～350g）を用いた。ペントバルビタール（50mg/kg, i. p.）麻酔下にて、左大腿静脈にポリエチレンチューブを挿入した。ポリエチレンチューブには、予めガイドワイヤーに接続した絹糸（長さ5cm）を挿入し、血液凝固を防ぐため、ヘパリン（50U/ml）を含む生理食塩水を満たした。ポリエチレンチューブを腹部大静脈に到達するまで挿入した後、ガイドワイヤーを

25 用い絹糸を腹部大静脈に静置した。30分間静置後、尾静脈よりヘパリン（200U/kg）を静脈内投与した。上腕動脈切断により放血した後、腹部を開腹して絹糸を取り出し、付着した血栓の湿重量（絹糸の重量を含む）を測定した。薬物の投与は、絹糸静置5分前に尾静脈より1ml/kgの容量で静脈内投与した。薬物は生理食塩水に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。血栓のみの

30 湿重量は、（絹糸に付着した血栓の湿重量）－（ヘパリン採血した静脈血に絹糸



を浸して測定した湿重量 ( $11.6 \pm 0.2 \text{ mg}$ ) より算出した。

#### 実験結果

表 1 に  $\text{IC}_{50}$  を示す。これより、本発明の化合物は優れた F X a 阻害作用を示すことが明らかである。

#### 5 表 1

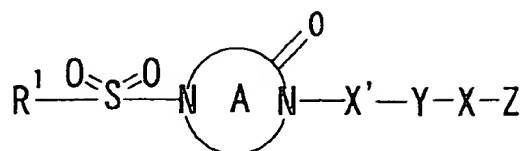
実施例番号	$\text{IC}_{50} (\mu\text{M})$
2	0.050

#### 10 産業上の利用可能性

本発明の化合物 (I) またはその塩は、優れた F X a 阻害作用を有し、出血の副作用も少なく、また経口吸収しうる抗血液凝固剤として有用であり、血栓や梗塞に基づく各種疾病の予防・治療に有利に用いられる。

## 請求の範囲

## 1. 式



- 5 [式中、 $R^1$ はそれぞれ置換されていてもよい、炭化水素基または複素環基を、環Aはさらに置換されていてもよい二価の含窒素複素環基を、 $X'$ は結合手または置換されていてもよいアルキレン鎖を、Yは置換されていてもよい二価の環状基を、Xは結合手または置換されていてもよいアルキレン鎖を、Zは(1)置換されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよいイミドイル基
- 10 または(3)置換されていてもよい含窒素複素環基を示す。]で表される化合物またはその塩。

2. 請求項1記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。

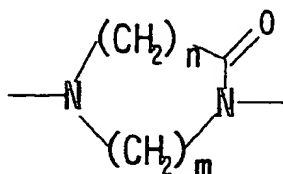
3.  $R^1$ が置換されていてもよい炭化水素基である請求項1記載の化合物。

4.  $R^1$ が置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の化合物。

- 15 5.  $R^1$ がハロゲン原子または $C_{2-4}$ アルケニルで置換されていてもよいアリール基である請求項1記載の化合物。

6.  $R^1$ がハロゲン原子で置換されていてもよいベンゾピラニル基である請求項1記載の化合物。

7. 環Aが



20

[式中、nは1又は2を、mは2又は3を示す。]で表される基である請求項1記載の化合物。

8.  $X'$ が置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよいカルバモイル基、シアノ基、水酸基およびエステル化されていてもよいカルボキシル基
- 25 から選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいアルキレン鎖である

請求項 1 記載の化合物。

9. Yが置換されていてもよい二価の環状炭化水素基であり、Zが置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいイミドイル基である請求項 1 記載の化合物。

- 5 10. Yが置換されていてもよい二価の複素環基である請求項 1 記載の化合物。
11. Yが置換されていてもよい二価の複素環基であり、Zが置換されていてもよい含窒素複素環基である請求項 1 記載の化合物。
12. Yが置換されていてもよいフェニレンである請求項 1 記載の化合物。
13. Yが置換されていてもよいピペリジン残基である請求項 1 記載の化合物。
- 10 14. Zが置換されていてもよいアミジノ基である請求項 1 記載の化合物。
15. Zが置換されていてもよい含窒素複素環基である請求項 1 記載の化合物。
16. 1-(4-アミジノベンジル)-4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-2-ピペラジノン、1-(4-アミジノベンジル)-4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン、1-[1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノン、4-(6-クロロナフタレン-2-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノン、4-(7-クロロ-2H-ベンゾピラン-3-スルホニル)-1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-ピペラジノンおよび1-[4-ヒドロキシ-1-(4-ピリジル)ピペリジン-4-イルメチル]-4-(4-ビニルベンゼンスルホニル)-2-ピペラジノンからなる群から選ばれた化合物またはその塩。
- 20 17. 請求項 16 記載の化合物またはその塩のプロドラッグ。
- 25 18. 請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする医薬組成物。
19. 抗血液凝固剤である請求項 18 記載の組成物。
20. 活性化血液凝固第X因子阻害剤である請求項 18 記載の組成物。
21. 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤である請求項 1

8 記載の組成物。

2 2. 抗血液凝固剤の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

2 3. 活性化血液凝固第 X 因子阻害剤の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

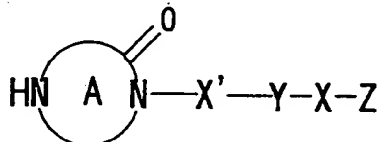
5 2 4. 心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療剤の製造のための請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

2 5. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする哺乳動物における血液凝固を阻害する方法。

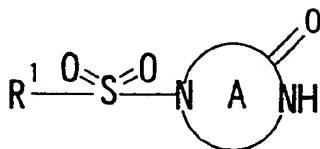
10 2 6. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする哺乳動物における活性化血液凝固第 X 因子を阻害する方法。

2 7. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする哺乳動物における心筋梗塞、脳血栓症または深部静脈血栓症の予防・治療方法。

15 2 8. 式  $R^1SO_2Q$  [式中、Q はハロゲン原子を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩と式



[式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩とを反応させることにより、請求項 1 記載の化合物又はその塩を製造するか；  
式



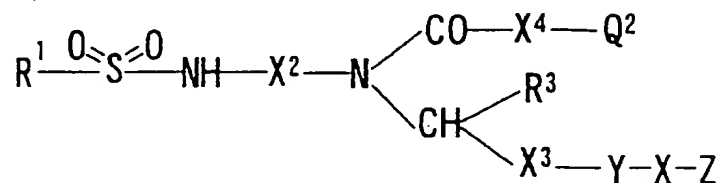
20

[式中の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩と式  $Q^1 - \text{X}' - \text{Y} - \text{X} - \text{Z}$  [式中、 $Q^1$  はハロゲン原子又は式  $\text{R}^2 - \text{SO}_2 - \text{O} -$  (式中、 $\text{R}^2$  はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す) で表される基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。] で表される化合物又はその塩とを反応させること

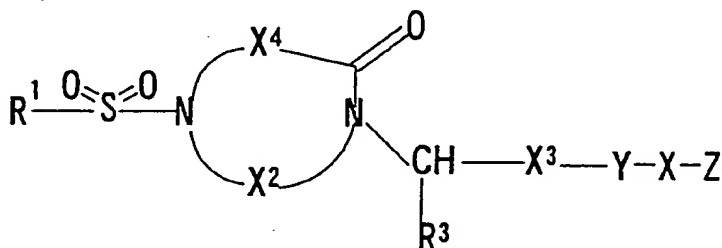
25

により、請求項 1 記載の化合物又はその塩を製造するか；

式

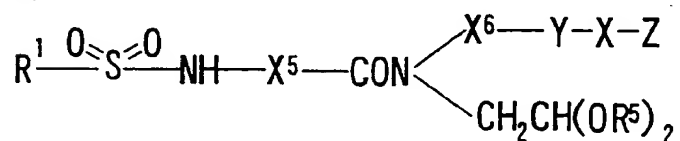


- 〔式中、 $\text{X}^2$ および $\text{X}^4$ はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、 $\text{X}^3$ は結合手または置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、 $\text{R}^3$ は水素原子又は置換基を有していてもよい炭化水素基を、 $\text{Q}^2$ はハロゲン原子又は式  $\text{R}^4-\text{SO}_2-\text{O}-$ （式中、 $\text{R}^4$ はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す）で表される基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を閉環反応に付すことにより、式



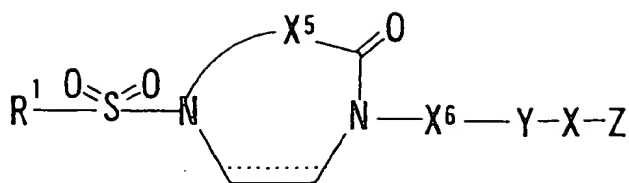
〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を製造するか；

式



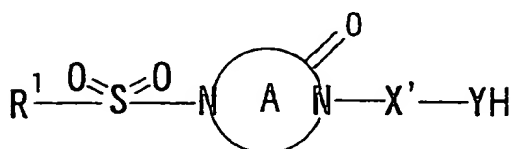
15

〔式中、 $\text{X}^5$ は置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、 $\text{X}^6$ は結合手または置換基を有していてもよいアルキレン鎖を、 $\text{R}^5$ は低級アルキル基を、他の記号は請求項 1 記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を閉環反応に付し、所望により、還元反応に付すことにより、式



〔式中、破線と実線の組み合わせは一重結合又は二重結合を示し、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を製造するか；

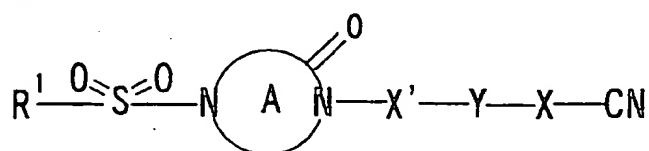
式



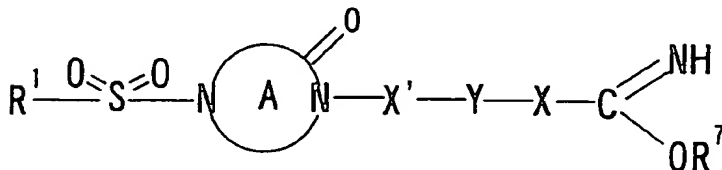
5

〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式  $Z-X'-Q^3$ 〔式中、 $X'$ は結合手または置換されていてもよいアルキレン鎖を、 $Q^3$ はハロゲン原子又は式  $R^6-SO_2-O-$ （式中、 $R^6$ はハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基又は置換基を有していてもよいフェニル基を示す）で表される基を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させることにより、請求項1記載の化合物を製造するか；

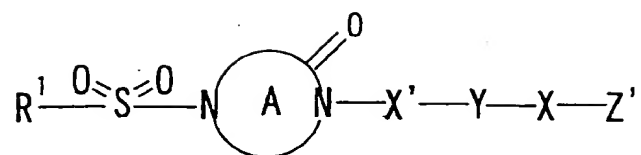
式



15 〔式中の記号は請求項1記載と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩と式  $R^7OH$ 〔式中、 $R^7$ は低級アルキル基を示す。〕で表される化合物又はその塩とを反応させ、得られる式



20 〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩とアミン類とを反応させることにより、式



〔式中、 $Z'$  は置換されていてもよいアミノ基を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物又はその塩を製造することからなる請求項1記載の化合物又はその塩の製造方法。





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00470

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D241/08, A61K31/495, C07D401/12, C07D401/14, C07D403/12, C07D403/10, C07D405/12, C07D405/14, C07D409/10, C07D409/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>6</sup> C07D241/08, A61K31/495, C07D401/00, C07D403/00, C07D405/00, C07D409/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY, CAPLUS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
EX	WO, 99/06395, A1 (ZENECA LIMITED, UK),	1-17
EA	11 February, 1999 (11. 02. 99) (Family: none)	18-28
PX	WO, 98/21188, A1 (ZENECA LIMITED, UK), 22 May, 1998 (22. 05. 98) & AU, 9748748, A	1-28
A	JP, 49-110680, A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 22 October, 1974 (22. 10. 74) (Family: none)	1-28
A	JP, 6-25285, A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 1 February, 1994 (01. 02. 94) & EP, 529858, A1 & US, 5294713, A & CN, 1069730, A	1-28
A	WO, 96/33982, A1 (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 31 October, 1996 (31. 10. 96) & EP, 822931, A1 & JP, 9-316059, A	1-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
17 May, 1999 (17. 05. 99)Date of mailing of the international search report  
25 May, 1999 (25. 05. 99)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP99/00470

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO, 96/16947, A1 (Toyama Chemical Co., Ltd.), 6 June, 1996 (06. 06. 96) & JP, 8-231515, A & EP, 805149, A1 & US, 5877174, A	1-28

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 99/00470

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D241/08, A61K31/495, C07D401/12, C07D401/14  
C07D403/12, C07D403/10, C07D405/12, C07D405/14  
C07D409/10, C07D409/12

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.<sup>8</sup> C07D241/08, A61K31/495, C07D401/00, C07D403/00,  
C07D405/00, C07D409/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
REGISTRY, CAPLUS (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EX EA	WO, 99/06395, A1 (ZENECA LIMITED, UK) 11.2月.1999 (11.02.99) (ファミリーなし)	1-17 18-28
PX	WO, 98/21188, A1 (ZENECA LIMITED, UK) 22.5月.1998 (22.05.98) & AU, 9748748, A	1-28
A	J P, 49-110680, A (田辺製薬株式会社) 22.10月.1974 (22.10.74) (ファミリーなし)	1-28

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

17.05.99

国際調査報告の発送日

25.05.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4 P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP, 6-25285, A (武田薬品工業株式会社) 1.2月.1994 (01.02.94) & EP, 529858, A1 & US, 5294713, A & CN, 1069730, A	1-28
A	WO, 96/33982, A1 (武田薬品工業株式会社) 31.10月.1996 (31.10.96) & EP, 822931, A1 & JP, 9-316059, A	1-28
A	WO, 96/16947, A1 (富山化学工業株式会社) 6.6月.1996 (06.06.96) & JP, 8-231515, A & EP, 805149, A1 & US, 5877174, A	1-28